

**Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der  
Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Direktor: Prof. Dr. Ch. Hagl**

**Langzeitergebnisse einer prospektiven, randomisierten, unizentrischen  
Studie zum Vergleich der Immunsuppression mit Tacrolimus versus  
Cyclosporin A in Kombination mit Mycophenolat Mofetil nach orthotoper  
Herztransplantation: 10-Jahres-Daten einer intention-to-treat Analyse**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Sonja Güthoff  
aus Berlin  
2012

**Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Berichterstatter:** Priv. Doz. Dr. med. Ingo Kaczmarek

**Mitberichterstatter:** Priv. Doz. Dr. med. Heiko Methe

Prof. Dr. med. Michael Fischereder

**Dekan:** Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

**Tag der mündlichen Prüfung:** 22.11.2012

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AR	Abstoßungsreaktion
ATG	Antithymozytenglobulin
AUG	<i>Area under the curve</i>
AZA	Azathioprin
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAV	Transplantatvaskulopathie ( <i>Cardiac Allograft Vasculopathy</i> )
CI	<i>confidence interval</i>
CMV	Zytomegalie-Virus
CNI	Calcineurininhibitor
CS	Kortikosteroide
CsA	Cyclosporin A
d	Tag/e
dL	Deziliter
EVL	Everolimus
F	<i>female</i> (weiblich)
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde/n
HbA1c	Glykohämoglobin
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HLP	Hyperlipoproteinämie
HPLC	<i>High-Performance (or Pressure) Liquid Chromatography</i>
HT	Hypertonus
HTX	Herztransplantation
IBM Corp.	<i>International Business Machines Corporation</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i> (Intensivstation)
IgG	Immunglobulin G
IS	Immunsuppressivum
ISHLT	<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IVUS	intravaskulärer Ultraschall

J	Jahr/e
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
Krea	Kreatinin
L	Liter
LAD	<i>left anterior descending</i> (linke Koronararterie, RIVA)
LDL	<i>low-density lipoprotein</i>
LM	<i>left main</i> (Hauptstamm)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	<i>male</i> (männlich)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minuten
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMF	Mycophenolat Mofetil
msec	Millisekunden
MPA	Mycophenolsäure
n	Anzahl
NI	Niereninsuffizienz
ng	Nanogramm
NODM	<i>New-onset</i> Diabetes mellitus
ns	nicht signifikant
obCsA	<i>oil-based</i> CsA
OP	Operation
p	Signifikanzniveau
p.B.	pathologischer Befund
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PTCA	perkutane transluminare koronare Angioplastie
qmm	Quadratmillimeter (mm <sup>2</sup> )
RCA	<i>right coronary artery</i> (rechte Koronararterie)
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior (LAD)
SD	Standardabweichung

sog.	sogenannte/r
SPSS	<i>Superior Performing Software System</i>
SRL	Sirolimus (Rapamycin)
Tab.	Tabelle
TAC	Tacrolimus
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
UW	<i>University of Wisconsin</i>
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm

## **Zusammenfassung**

**Hintergrund.** Publierte Langzeitergebnisse prospektiver, randomisierter Studien, die eine Dreifachtherapie bestehend aus Tacrolimus (TAC) oder Cyclosporin A (CsA) mit Mycophenolat Mofetil (MMF) und Steroiden nach Herztransplantation (HTX) vergleichen, sind selten. Deshalb wurden Langzeitergebnisse einer randomisierten Interventions-Kohorte, die zuletzt zum Zeitpunkt des Zwei-Jahres Follow-up analysiert wurde, zusammengetragen. Es wurde untersucht, ob der zuvor beschriebene Vorteil für TAC, frühe Abstoßungsreaktionen (AR) zu vermeiden, die Langzeitergebnisse signifikant beeinflusst.

**Methoden.** Zehn-Jahres Follow-up Daten von 60 Patienten, deren Einschluss in eine prospektive, randomisierte Studie zwischen 1998 und 2000 erfolgte, wurden als Intention-to-treat analysiert (TAC-MMF n=30; CsA-MMF n=30). Es bestanden keine Gruppenunterschiede bezüglich der Patientendemographie und -charakteristika. Die Einteilung einer Transplantatvaskulopathie (CAV) wurde in Übereinstimmung mit der neuen Nomenklatur der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) durchgeführt.

**Ergebnisse.** Das Überleben ein, fünf und zehn Jahre nach HTX betrug 96,7%, 80,0% und 66,7% für TAC-MMF vs. 90,0%, 83,3% und 80,0% für CsA-MMF (p=ns). Die Freiheit von AR war signifikant höher unter TAC-MMF vs. CsA-MMF (65,5% vs. 21,7%, p=0,004). Die Freiheit von ISHLT $\geq$ CAV<sub>1</sub> nach fünf und zehn Jahren zeigte sich unter TAC-MMF mit 64,0% und 45,8%, sowie unter CsA-MMF mit 36,0% (p=0,085) und 8,0% (p=0,003). Im Langzeitvergleich zwischen den beiden Interventionsgruppen bestand kein statistischer Unterschied hinsichtlich der Freiheit von koronarer Angioplastie oder Stentimplantation, Nierenfunktion, Diabetes mellitus, CMV Infektion oder onkologischer Erkrankungen. In Kombination mit TAC waren signifikant geringere Dosen von MMF notwendig, um die Zielspiegel von Mycophenolsäure zu erreichen.

**Schlussfolgerungen.** Entgegen der vorherrschenden Meinung konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Manifestation einer CAV zwischen den Interventionsgruppen aufgezeigt werden, der sich jedoch erst zum Zehn-Jahres Follow-up demaskierte. Der Vorteil für die TAC-MMF Gruppe bezüglich AR und CAV mündete nicht in einem besseren Langzeitüberleben.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	9
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b>	12
<b>3</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	13
	3.1 Studiendesign	13
	3.2 Studienmedikation	14
	3.3 Patienten	15
	3.4 Diagnose einer Abstoßungsreaktion	15
	3.5 Diagnose einer Transplantatvaskulopathie	16
	3.6 Labordiagnostik und Nebenwirkungen	17
	3.7 Statistik	18
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	19
	4.1 Patientendemographie und Patientencharakteristika	19
	4.2 Langzeitüberleben	19
	4.3 Abstoßungsreaktionen	21
	4.4 Wechsel des randomisierten Immunsuppressivums	22
	4.5 Transplantatvaskulopathie	24
	4.5.1 Intravaskulärer Ultraschall und angiographisch diagnostizierte Transplantatvaskulopathie	26
	4.5.2 Operative Maßnahmen aufgrund einer Transplantatvaskulopathie	28
	4.5.3 Interventionelle Maßnahmen aufgrund einer Transplantatvaskulopathie	28
	4.6 Zytomegalie-Virus	29
	4.7 Dosierung von Mycophenolat Mofetil und Mycophenolsäure-Plasmalevel	31
	4.8 Nierenfunktion	31
	4.9 Glucoseintoleranz	33
	4.10 Lipidstatus	33
	4.11 Hämatologische Effekte	34
	4.12 Onkologische Erkrankungen	34
	4.13 Weitere Nebenwirkungen	34

<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>36</b>
5.1	Patientendemographie und Patientencharakteristika.....	36
5.2	Langzeitüberleben.....	37
5.4	Abstoßungsreaktionen.....	38
5.5	Wechsel des randomisierten Immunsuppressivums.....	39
5.6	Transplantatvaskulopathie.....	39
5.5.1	Intravaskulärer Ultraschall und angiographisch diagnostizierte Transplantatvaskulopathie.....	41
5.5.2	Operative und interventionelle Maßnahmen aufgrund einer Transplantatvaskulopathie.....	42
5.5.3	Einfluss von Abstoßungsreaktionen auf eine Transplantatvaskulopathie.....	42
5.5.4	Einfluss einer Zytomegalie-Virämie auf eine Transplantatvaskulopathie.....	43
5.6	Dosierung von Mycophenolat Mofetil und Mycophenolsäure- Plasmalevel.....	45
5.7	Nierenfunktion.....	45
5.8	Glucoseintoleranz.....	46
5.9	Onkologische Erkrankungen.....	46
<b>6</b>	<b>Schlussfolgerungen.....</b>	<b>47</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>49</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>58</b>
8.1	Tabellenverzeichnis.....	58
8.2	Abbildungsverzeichnis.....	59
8.3	Curriculum vitae.....	60
8.4	Danksagung.....	63



## 1 Einleitung

Der erste klinische Einsatz von CsA als immunsuppressives Medikament nach Transplantation am Menschen wurde 1978 von Calne et al. beschrieben; ihnen gelang die Reduktion einer Abstoßungsreaktion bei fünf von sieben Patienten, die Nierentransplantate von nicht HLA-identischen (*mismatched*) Spendern erhalten hatten<sup>1</sup>. Nach Zulassung von CsA in den USA 1983 entwickelte sich bis Anfang der neunziger Jahre als effiziente medikamentöse Dreifachtherapie nach orthotoper Herztransplantation die Kombination von CsA, AZA und CS<sup>2</sup>. Nach der erstmaligen Isolierung von TAC aus dem Bodenpilz *Streptomyces tsukubaensis* 1984 und der Klassifikation in der Literatur als potentiell Immunsuppressivum<sup>3-5</sup>, erfolgte ab 1989 an der Universität Pittsburgh in Form von prospektiven, nicht-randomisierten Studien der erste klinische Einsatz von TAC als primäres Immunsuppressivum zuerst nach Leber-, Nieren- und Pankreastransplantation<sup>6-8</sup> und noch im selben Jahr nach orthotoper Herztransplantation<sup>9-10</sup>. Nach der klinischen Einführung von TAC erfolgte am Klinikum der Universität München ab 1993 zunehmend die Umstellung der Immunsuppression von CsA auf TAC. In einer der ersten prospektiv, randomisierten Studien zum Vergleich von CsA und TAC nach Herztransplantation konnte von Meiser et al. bereits dargestellt werden, dass sich die beiden CNI mit gleicher Wirksamkeit und Sicherheit bei einem Trend von weniger Abstoßung unter TAC präsentierten<sup>11</sup>. Nach seiner Erstzulassung 1995 zeigte sich MMF als Austausch zu AZA in Kombination mit CsA und CS als effektiver, akute Abstoßungsreaktionen bei nierentransplantierten Empfängern zu reduzieren<sup>12</sup>. Auch nach Herztransplantation konnte eine Verbesserung der Ein-Jahres-Mortalität und -Abstoßung bei Einnahme von MMF im Vergleich zu AZA jeweils in Kombination mit CsA und CS nachgewiesen werden<sup>13</sup>, so dass ab 1997 am Klinikum der Universität München zunehmend AZA durch MMF in der immunsuppressiven Kombinationstherapie nach Herztransplantation ersetzt wurde<sup>14</sup>. Zu diesem Zeitpunkt stellte sich am Klinikum der Universität München die Frage, welcher der Calcineurininhibitoren CsA und TAC der effektivere und sicherere Partner für MMF sei<sup>15-16</sup>. Daher wurde im Jahr 1998 eine prospektive Studie initiiert, bei der randomisiert 60 konsekutive Patienten nach Herztransplantation entweder TAC oder CsA jeweils als Kombinationstherapie mit MMF und CS erhielten. Die Ergebnisse zwei Jahre nach Randomisierung zeigten im Vergleich zu früheren Studien, in denen eine Kombinationstherapie mit CsA und AZA durchgeführt wurde, beide CNI als adäquate und effektive Partner mit MMF, akute Abstoßungsreaktionen in Herztransplantatempfängern zu verhindern; bei Patienten, die mit TAC-MMF behandelt wurden, konnten signifikant weniger Abstoßungsreaktionen beobachtet werden als bei denen mit CsA-MMF behandelten; hingegen

benötigten Patienten der Gruppe CsA-MMF signifikant höhere Dosen von MMF, um die MPA-Zielspiegel zu erreichen; bezüglich einer Transplantatvaskulopathie fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, wobei in der CsA-MMF Gruppe eine deutlichere Zunahme von Intima-Proliferation in IVUS-Untersuchungen beobachtet wurde. Bei vergleichbarem Zwei-Jahres-Überleben kam man zusammenfassend zum Ergebnis, dass TAC als bevorzugtes CNI der bessere Partner für MMF sei<sup>15-16</sup>.

In der Tab. 1 sind prospektive, randomisierte Studien aufgeführt, die CSA und TAC als die noch heute gebräuchlichsten Immunsuppressiva nach Herztransplantation vergleichen. Die hierzu publizierten Daten beziehen sich auf einen Studienzeitraum von sechs Monaten bis drei Jahre und nur in einem Fall<sup>17</sup> fünf Jahre nach Herztransplantation. Das Register der *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), das aktuell über 100 000 Herztransplantatempfänger erfaßt, weist im 2011 veröffentlichten Report zu Herztransplantationen beim Erwachsenen für seit 1982 eingeschlossene Herztransplantatempfänger ein medianes Überleben (*half-life*) von elf Jahren nach<sup>18</sup>. Damit soll zum Ausdruck gebracht werden, dass elf Jahre nach Herztransplantation 50% der Transplantatempfänger überlebt hatten. Es stellt sich daher bei der hohen Anzahl der Herztransplantatempfänger, die deutlich länger als fünf Jahre nach ihrer Herztransplantation leben, die Frage, ob sich die in prospektiven, randomisierten Studien beobachteten Vorteile einer Tacrolimus-basierenden Immunsuppression im Langzeitverlauf bestätigen und auf das Langzeitüberleben auswirken.

**Tab. 1: Prospektive, randomisierte Studien zum Vergleich der Immunsuppression mit CsA bzw. TAC nach Herztransplantation**

Erstautor (Jahr)	Patienten- zahl	Studiendesign	Follow-up	Auszug Ergebnisse
Sánchez-Lázaro (2011) <sup>19</sup>	106	TAC+MMF+ Daclizumab CsA+MMF+ Daclizumab	3 Jahre	TAC weniger HT, weniger virale Infektionen aber häufiger GI Komplikationen, tendentiell später und weniger AR (ns)
Wang (2008) <sup>20</sup>	81	primär CsA+EVL bei Ablehnung oder KI randomisiert CsA+MMF TAC+MMF	3 Jahre	CsA+EVL besseres Ein-Jahres- Überleben als TAC+MMF
Kobashigawa (2006) <sup>21</sup>	343	TAC+MMF TAC+SRL CsA+MMF	1 Jahr	Vorteil für TAC+MMF: weniger AR, HT, HPL und NI
Kobashigawa (2006) <sup>17</sup>	67	TAC+AZA CsA+AZA	5 Jahre	TAC und CsA vergleichbar, Vorteil von TAC: niedrigere Spiegel von Triglyceriden und Krea, weniger HT-Medikamente
Grimm (2006) <sup>22</sup>	314	TAC+AZA CsA+AZA	1,5 Jahre	Vorteil TAC+AZA: weniger AR, HT und HPL, aber mehr NODM
Pollock-Barziv (2005) <sup>23</sup>	26	Kinder TAC+AZA CsA+AZA	15 Monate	beide Gruppen gleich effektiv, kein Unterschied hinsichtlich AR
Meiser (2004) <sup>15</sup>	60	TAC+MMF CsA+MMF	2 Jahre	Vorteil TAC+MMF: weniger AR, weniger MMF-Dosis
Wang (2004) <sup>24</sup>	21	TAC+ATG CsA+ATG	6 Monate	Vorteil TAG+ATG: weniger AR
Mehra (2002) <sup>25</sup>	42  (21)	Afro-Amerikaner TAC+MMF CsA+MMF (Pat. weißer Hautfarbe TAC+MMF)	1 Jahr	Vorteil TAC-MMF gegenüber CsA- MMF: weniger AR, besseres Ein- Jahres-Überleben, weniger HT und HLP (kein Unterschied zwischen den Hautfarben bezogen auf TAC- Therapie)
Taylor (1999) <sup>26</sup>	85	TAC+AZA obCsA+AZA	1 Jahr	Vorteil TAC+AZA: weniger AR, HT und HLP
Reichart (1998) <sup>27</sup>	82	TAC+AZA obCsA+AZA	1 Jahr	Beide Gruppen gleich effektiv, TAC+AZA weniger HT-Medikation

## 2 Zielsetzung

Im Rahmen von Herztransplantationen gibt es zum Vergleich der beiden gebräuchlichsten CI TAC und CsA bislang noch keine publizierten Langzeitergebnisse prospektiver, randomisierter Studien, die einen Zeitraum von zehn Jahren nach der Herztransplantation berücksichtigen. Es ist Ziel dieser Arbeit, einen ersten Beitrag zur Schließung dieser Lücke zu leisten. Diese Untersuchung vergleicht im Langzeitverlauf zehn Jahre nach Herztransplantation zwei prospektiv randomisierte Interventionsgruppen mit zum Randomisierungszeitpunkt gängigen Immunsuppressionsregimen bestehend aus der Dreifachtherapie TAC oder CsA in Kombination mit MMF und mindestens einem halben Jahr CS als ITT-Analyse hinsichtlich

- Effektivität bestehend aus:
  - Langzeitüberleben und
  - Vermeidung von Abstoßungsreaktionen,
- Kontinuität der Therapie:
  - Wechsel der immunsuppressiven Therapie,
- Verträglichkeit gemessen an den Nebenwirkungen:
  - CAV,
  - Nierentoxizität,
  - Malignität (onkologische Erkrankungen),
  - Einfluss auf die Blutbildung/auf Blutbestandteile,
  - neurologischen und
  - anderen Nebenwirkungen

Desweiteren soll eruiert werden, ob sich die Vorteile der Tacrolimus-basierten Immunsuppression früherer Ergebnisse zwei Jahre nach Herztransplantation<sup>15-16</sup> im Langzeitverlauf bestätigen lassen und einen Einfluss auf das Langzeitergebnis ausüben.

### **3 Patienten und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Das dieser Arbeit zugrunde liegende Studienprotokoll<sup>15-16</sup> wurde nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki der World Medical Association (WMA)<sup>28</sup> als prospektive, randomisierte, open-label, single-center Studie konzipiert und von der zuständigen Ethikkommission genehmigt. Voraussetzung für den Einschluss in diese Studie war die vorherige ausführliche Aufklärung und schriftliche Zustimmung des Patienten im Rahmen der Transplantationsvorbereitung. Zum Transplantationszeitpunkt erfolgte bei allen Patienten, die zwischen 1998 und 2000 am Klinikum der Universität München eine orthotope Herztransplantation erhielten, die Studienevaluation.

Ausschlusskriterien waren:

- fehlendes Einverständnis,
- Minderjährigkeit,
- Schwangerschaft oder Stillzeit,
- das Unvermögen oder der Unwillen, während der Studienzeit eine adäquate Empfängnisverhütung durchzuführen,
- Herz-Retransplantation, Multiorgan-Transplantation oder bereits vorbestehende Organtransplantation,
- HIV positiv getesteter Spender oder Empfänger,
- erhöhte Serum-Kreatininwerte >2.5 mg/dL,
- erhöhte Serum-GOT-Werte >1,5-fach des Referenzwertes,
- Teilnahme an einer anderen pharmakologischen Studie innerhalb der letzten 28 Tage vor Herztransplantation.

Erfolgte der Studieneinschluss, wurden die Patienten 1:1 randomisiert, entweder TAC oder CsA jeweils in Kombination mit MMF und CS als Immunsuppression zu erhalten.

### 3.2 Studienmedikation

Nach Randomisierung wurde als Immunsuppression für den jeweiligen Patienten entweder TAC mit dem Handelsnamen Prograf (Fujisawa GmbH, München, Deutschland) oder CsA mit dem Handelsnamen Neoral (Novartis AG, Basel, Schweiz) begonnen. Die Applikation erfolgte initial während der ersten Tage nach Transplantation intravenös. Dabei wurde in Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur und der klinischen Erfahrung am Klinikum der Universität München TAC in einer initialen Dosis von 0,01 bis 0,02 mg/kgKG/d als Permanentinfusion<sup>29</sup> und CsA in einer initialen Dosis von 0,03 bis 0,1 mg/kgKG/d als Permanentinfusion verabreicht. Sobald es möglich war, wurde die immunsuppressive Therapie auf eine orale Initialdosis von 0,03 bis 0,1 mg/kgKG/d TAC und 3 mg bis 8 mg/kgKG/d CsA umgestellt. Die Gabe von MMF erfolgte entsprechend initial intravenös und anschließend oral mit 2g/d. Die folgende Dosierung wurde anhand der im Blut bestimmten Ziel-Talspiegel wie in der Tab. 2 aufgeführt angepasst. Die Bestimmung der Talspiegel wurde am Institut für Klinische Chemie am Klinikum der Universität München mittels allgemein gebräuchlicher HPLC-Methode durchgeführt. Hierfür erfolgten in den ersten drei Wochen nach Transplantation täglich morgens vor der Medikamenteneinnahme Blutabnahmen, die in Abhängigkeit der Spiegelstabilität in der Frequenz reduziert werden konnten. Alle Patienten erhielten unabhängig von der randomisierten Immunsuppression einen intraoperativen Bolus von 500 mg Methylprednisolon intravenös gefolgt von 3x125 mg Methylprednisolon intravenös innerhalb der ersten 24h nach Herztransplantation. Anschließend wurde ausgehend von einer Prednisolondosis von 1 mg/kgKG/d in zwei Einzeldosen langsam auf eine Erhaltungsdosis von 0,1 mg/kgKG/d reduziert. Die Erhaltungsdosis wurde in der Regel als orale Prednisolon-Therapie für sechs Monate fortgeführt und konnte anschließend abgesetzt werden, wenn sich keine Abstoßungsreaktionen ereigneten. Es wurde im Rahmen der Studienmedikation keine Induktionstherapie durchgeführt. In Übereinstimmung mit aktuellen Studienergebnissen hinsichtlich eines positiven Effekts von Statinen (Hydroxymethylglutaryl Coenzym A Reduktasehemmer) auf das Überleben nach Herztransplantation<sup>30</sup> und hinsichtlich der Prevention einer Transplantatvaskulopathie<sup>31-32</sup> erhielten alle Studienpatienten auch ohne erhöhte Blutfette Simvastatin per os (initial: Zocor; Merck Sharp & Dohme, Whitehouse Station, New York) mit einer Mindestdosis von 5 mg/d bzw. in einer Dosierung von bis zu 20 mg/d bei persistierender Hypercholesterinämie (nüchtern Gesamt-Cholesterol >200 mg/dL oder LDL-Cholesterol >140 mg/dL).

<b>Tab. 2: Ziel-Talspiegel für TAC, CsA und MPA während des Studienzeitraums</b>			
<b>Zeitraum nach HTx</b>	<b>TAC in ng/mL</b>	<b>CsA in ng/mL</b>	<b>MPA in µg/mL</b>
0 bis 6. Monat	13-15	200-300	2,5-4,0
7. bis 12. Monat	10-12	150-200	1,5-2,5
2. Jahr	8-10		
3.-4. Jahr	6-8	100-150	
5.-10. Jahr	4-7		

### 3.3 Patienten

Zwischen 1998 und 2000 wurden nach oben beschriebener Evaluation 60 Patienten konsekutiv in die prospektive Studie eingeschlossen und 1:1 in die zwei ITT-Gruppen randomisiert (TAC-MMF ITT-Gruppe n=30, CsA-MMF ITT-Gruppe n=30). Während der Studienlaufzeit wurde ausnahmslos UW-Lösung zur hypothermen Organkonservierung verwendet. Während der Nachbeobachtungszeit von zehn Jahren durchliefen die Studienpatienten alle regulären Follow-up Untersuchungen inklusive Spiegelmonitoring der immunsuppressiven Medikamente, dem Turnus der transvenösen Endomyokardbiopsien und Koronarangiographien nach dem allgemein gebräuchlichen Standard am Klinikum der Universität München.

### 3.4 Diagnose einer Abstoßungsreaktion

Um akute AR frühzeitig zu eruieren, wurden nach orthotoper Herztransplantation routinemäßig transvenöse Endomyokardbiopsien nach einer Woche, zwei, drei, vier, sechs, acht und zehn Wochen sowie nach drei, vier, fünf, sechs, neun, zwölf und 24 Monaten, und darüber hinaus wenn klinisch indiziert durchgeführt. Als akute Abstoßungsreaktion wurde in Anlehnung an die ISHLT<sup>33</sup> ein Histologie Grad 2 (heute 2R nach neuer Klassifikation<sup>34</sup>) und höher oder Grad 1B (heute 1R) bei zusätzlich klinischen Hinweisen auf eine Abstoßungsreaktion, die eine Steroid-Therapie erfordert, definiert. Die aktuell etablierte revidierte ISHLT Nomenklatur für kardiale AR<sup>34</sup> konnte keine Anwendung in dieser Studie finden, da sie erst 2005 während der laufenden Studiendauer veröffentlicht wurde. In dieser Studie wurde der Zeitpunkt erfasst, an dem das erste Mal eine akute AR diagnostiziert wurde. Eine dritte Abstoßungsperiode eines Studienteilnehmers erforderte den Wechsel der randomisierten medikamentösen Therapie zu einem alternativen IS.

### 3.5 Diagnose einer Transplantatvaskulopathie

In Übereinstimmung mit der ISHLT<sup>35</sup> basierte die Diagnose und die Gradierung einer CAV auf routinemäßig im Rahmen der Nachsorge durchgeführte Koronarangiographie. Eine Basis-Koronarangiographie wurde ca. einen Monat nach der Herztransplantation durchgeführt, um eine vorbestehende sog. antransplantierte koronare Herzerkrankung auszuschließen. In den ersten Jahren nach Herztransplantation erfolgte jährlich eine Koronarangiographie. Im Verlauf konnte diese zunehmend seltener vorgenommen werden, sofern keine klinische Indikation bestand. Die 2010 von der ISHLT veröffentlichte neue Einteilung der CAV<sup>35</sup> reicht vom Grad ISHLT CAV<sub>0</sub>, bei dem sich angiographisch keine Läsionen finden lassen, über den milden und moderaten Grad ISHLT CAV<sub>1</sub> und CAV<sub>2</sub> bis zum höchsten Grad ISHLT CAV<sub>3</sub> entsprechend des betroffenen Koronargefäßsystem und des Schweregrads der Gefäßstenosen (siehe Tab. 3). In dieser Studie wurde der Zeitpunkt erfaßt, an dem erstmals mittels Koronarangiographie die Diagnose einer CAV unabhängig von der Gradeinteilung gestellt worden ist. Ausserdem wurde über die gesamte Studienlaufzeit eruiert, welchem höchsten ISHLT CAV Grad jeder Studienteilnehmer im Verlauf zugeteilt werden musste. Neben der routinemäßigen Koronarangiographie wurden die Patienten über eine zusätzliche Teilnahme an einer IVUS-Untersuchung ausführlich aufgeklärt. Bei ausdrücklicher schriftlicher Zustimmung des Patienten wurde bei der Basis-Koronarangiographie ca. einen Monat nach der Herztransplantation und bei der Ein-Jahres-Koronarangiographie und ggf. bei der Zwei-Jahres-Koronarangiographie zusätzlich nach der diagnostischen Angiographie eine IVUS Untersuchung angeschlossen. Untersuchungslimitierend war eine bestehende pAVK der Leistengefäße, die das Einführen des Ultraschall-Katheters komplikationsreich oder sogar unmöglich machte. Zur Verwendung kam ein IVUS-Katheter mit 30 MHz der Firma Boston Scientific Corporation bzw. EndoSonics Corporation. Untersuchungsgegenstand war das linke Koronargefäßsystem, so dass der IVUS-Katheter im Bereich der LAD (RIVA) und des RCX bis zu einem Lumen-Katheter-Verhältnis von mindestens 1,5 eingeführt wurde. Bei dem standardisierten Rückzugmanöver wurde der Befund als Videoband aufgenommen. Diese Aufnahme war Grundlage der späteren Analyse, bei der zehn randomisierte Stellen ausgewählt und deren Intimadicken bestimmt wurden. Auf diese Weise wurde bei 19 Patienten der TAC-MMF ITT-Gruppe und 20 Patienten der CsA-MMF ITT-Gruppe als freiwillige additive Untersuchung innerhalb der ersten zwei Jahre nach Herztransplantation ein IVUS des linken Koronarsystems angeschlossen. Da nicht bei jeder individuellen Untersuchung die Kapazität des Herzkatheterlabors bzw. der entsprechenden Untersucher gegeben war, konnten von diesen Studienpatienten nur in 14 Fällen der TAC-MMF ITT-



Gruppe und zehn Fällen der CsA-MMF ITT-Gruppe zur Bestimmung der Intimadicke ein Basiswert sowie ein Zwei-Jahres- und/oder Drei-Jahreswert eruiert werden. Die direkte Auswertung der IVUS-Daten erfolgte bereits bei der Veröffentlichung der Zwei-Jahres Ergebnisse<sup>15-16</sup>. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen einem pathologischen Befund in einer frühen IVUS-Untersuchung am Anfang des Beobachtungszeitraums mit der Ausprägung einer koronarangiographisch diagnostizierten CAV im Langzeitverlauf der Studie hergestellt werden kann. Hierfür wurden aus der Studienpopulation in sieben Fällen der TAC-MMF ITT-Gruppe und in 17 Fällen der CsA-MMF ITT-Gruppe verlässliche Daten bezüglich einer Aussage herangezogen, ob ein pathologischer Befund im IVUS im Sinne einer Transplantatvaskulopathie zum Zeitpunkt der Ein-Jahres und/oder Zwei-Jahresuntersuchung bestand.

Recommended Nomenclature For Cardiac Allograft Vasculopathy	
<b>ISHLT CAV<sub>0</sub> (Not significant):</b>	No detectable angiographic lesion
<b>ISHLT CAV<sub>1</sub> (Mild):</b>	Angiographic left main (LM) <50%, or primary vessel with maximum lesion of <70%, or any branch stenosis <70% (including diffuse narrowing) without allograft dysfunction
<b>ISHLT CAV<sub>2</sub> (Moderate):</b>	Angiographic LM <50%; a single primary vessel ≥70%, or isolated branch stenosis ≥70% in branches of 2 systems, without allograft dysfunction
<b>ISHLT CAV<sub>3</sub> (Severe):</b>	Angiographic LM ≥50%, or two or more primary vessels ≥70% stenosis, or isolated branch stenosis ≥70% in all 3 systems; or ISHLT CAV <sub>1</sub> or CAV <sub>2</sub> with allograft dysfunction (defined as LVEF ≤45% usually in the presence of regional wall motion abnormalities) or evidence of significant restrictive physiology (which is common but not specific; see text for definitions)
<i>Definitions</i>	
a).	A "Primary Vessel" denotes the proximal and Middle 33% of the left anterior descending artery, the left circumflex, the ramus and the dominant or co-dominant right coronary artery with the posterior descending and posterolateral branches.
b).	A "Secondary Branch Vessel" includes the distal 33% of the primary vessels or any segment within a large septal perforator, diagonals and obtuse marginal branches or any portion of a non-dominant right coronary artery.
c).	Restrictive cardiac allograft physiology is defined as symptomatic heart failure with echocardiographic E to A velocity ratio >2 (>1.5 in children), shortened isovolumetric relaxation time (<60 msec), shortened deceleration time (<150 msec), or restrictive hemodynamic values (Right Atrial Pressure >12mmHg, Pulmonary Capillary Wedge Pressure >25 mmHg, Cardiac Index <2 l/min/m <sup>2</sup> )

**Tab. 3: Von der ISHLT empfohlene Nomenklatur für CAV aus Mehra et al.<sup>35</sup>**

### 3.6 Labordiagnostik und Nebenwirkungen

Die in dieser Arbeit aufgeführten Laborparameter entstammen der klinischen Diagnostik, wie sie routinemäßig im Rahmen von Herztransplantationen am Klinikum der Universität München perioperativ und bei der Nachsorge stattfindet. Erfolgte eine Weiterbetreuung der Patienten im Verlauf der Studie im Standort Klinikum Innenstadt, der ebenfalls zur Universität München gehört, waren die Daten größtenteils im Intranet des Universitätsklinikums zugänglich. Aufgrund des von Mitarbeitern des Klinikums der Universität München gut gepflegten Archivs aller Patienten, bei denen eine Herztransplantation vorgenommen wurde, konnten darüber hinaus auch extern erhobene Befunde in diese Studie einfließen. Hierbei wurden unter anderem eruiert: Kreatininwert,

HbA1c, nüchtern Blutzucker, Cholesterin, LDL, Triglyzeride, Leukozyten, Thrombozyten, Medikamentenspiegel der Immunsuppressiva, Ergebnisse onkologischer Untersuchungen und anamnestische oder diagnostizierte Nebenwirkungen. Als quantitativen Nachweis von CMV im Serum wurden in unserem Zentrum entweder infizierte Lymphozyten mittels sog. pp65 CMV-Antigen Test (CMV-Clonab<sup>TM</sup>-Test) unter dem Mikroskop sichtbar gemacht und ausgezählt oder mittels CMV-PCR Test (COBAS<sup>®</sup> AMPLICOR CMV Monitor Test, ab Oktober 2011 COBAS<sup>®</sup> TaqMan<sup>®</sup>-System) die Viruslast im Blut angegeben. Um die beiden ITT-Gruppen auf Unterschiede hin zu analysieren, wurden neben den perioperativen Daten vor allem Parameter zum Zeitpunkt des Fünf-Jahres und Zehn-Jahres Follow-up erfasst. Lediglich von einem Patienten war es aufgrund des Zentrumwechsels in ein anderes Bundesland drei Jahre nach der Transplantation nicht möglich, detaillierte Fünf-Jahres und Zehn-Jahres Ergebnisse zu erhalten. Nach Angabe der Stiftung Eurotransplant<sup>36</sup> lebte der Patient zum Zehn-Jahres Follow-up.

### **3.7 Statistik**

Soweit nicht anders angegeben wurden die Daten als ITT-Analyse präsentiert. Das Langzeitüberleben, die Freiheit von Wechsel der Immunsuppression und die Freiheit einer Erstdiagnose bezüglich akuter Abstoßungsreaktionen oder CAV wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse kalkuliert, die Unterschiede zwischen den ITT-Gruppen mittels log-rank-Test bewertet und entsprechende Diagramme erstellt. Als statistische Hypothesentests zum Erfassen von Gruppenunterschieden wurde bei nicht-parametrischen Daten der Mann-Whitney U Test (auch Wilcoxon rank-sum Test genannt) und bei kategorischen Daten der Chi-square Test ( $\chi^2$ -Test) angewandt. Numerische Daten wurden als Mittelwerte $\pm$ SD aufgeführt. Ein Wahrscheinlichkeitsfaktor von  $p < 0,05$  wurde als klinisch signifikant definiert. Die tabellarische Datenerfassung erfolgte mittels Microsoft Office Excel 2007, während zur statistischen Auswertung und zur Diagrammerstellung das Programm IBM SPSS *Statistics* 19 herangezogen wurde.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientendemographie und Patientencharakteristika

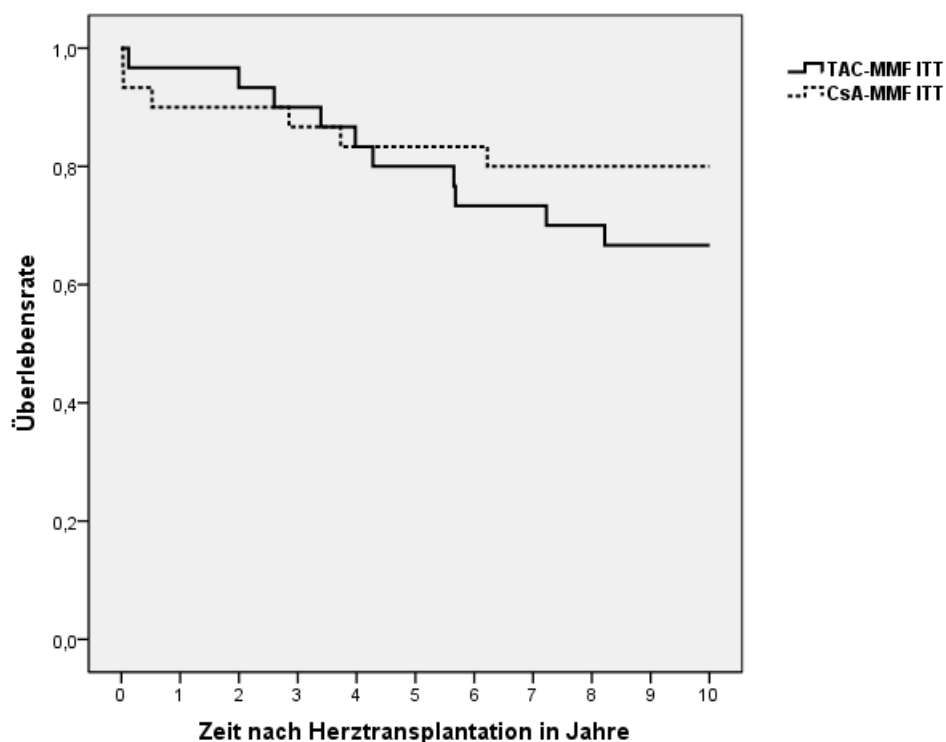
Hinsichtlich der Patientendemographie und -charakteristika bestand kein statistischer Unterschied zwischen beiden Interventionsgruppen (siehe Tab. 4).

<b>Tab. 4: Patientendemographie und Patientencharakteristik</b>			
	<b>TAC-MMF ITT</b>	<b>CsA-MMF ITT</b>	<b>p</b>
Anzahl der Patienten	30	30	1,0
Mittlere follow-up Zeit (J.)*	9,1±3,3	8,8±4,0	0,712
Mittleres Spenderalter (J.)*	38±14	42±13	0,297
Mittleres Empfängeralter (J.)*	55±11	55±12	0,824
Spender Geschlecht (M/F)	16/14	18/12	0,795
Empfänger Geschlecht (M/F)	26/4	24/6	0,731
Gender Mismatch (Empfänger M/F)	10/0	7/1	0,347
Primäre Diagnose			
Dilatative Kardiomyopathie	15	15	1,0
Ischämische Kardiomyopathie	15	15	
Mittlere Ischämiezeit (h)*	3,4±1,1	3,2±0,9	0,281
OP Dauer (h)*	4,7±0,9	4,4±1,0	0,480
ICU Aufenthalt (d)*	9,1±11,1	7,3±8,9	0,248
Ventilation postoperativ (d)*	2,5±2,9	3,2±5,4	0,627
* Mittelwert±SD			

### 4.2 Langzeitüberleben

Es war möglich, von allen randomisierten Patienten der Studienpopulation über den Follow-up Zeitraum von zehn Jahren Daten bezüglich des Überlebens bzw. Todeszeitpunkt und Todesursache zu erhalten. In der TAC-MMF ITT-Gruppe starben innerhalb des Beobachtungszeitraums von zehn Jahren nach Herztransplantation zehn Patienten. Todesursache war in jeweils einem Fall eine systemische Aspergillose nach 45 postoperativen Tagen und eine andere systemische Infektion nach 2,6 postoperativen Jahren, in vier Fällen eine onkologische Erkrankung nach 3,4 und 4,0 und 4,3 und 5,7 postoperativen Jahren, in jeweils einem Fall ein Ileus nach 2,0 postoperativen Jahren und ein Multiorganversagen nach 8,2 postoperativen Jahren sowie als Folge einer akuten Transplantatabstoßung bei einem

Patient nach 5,6 und einem anderem Patient, der die Fortführung der immunsuppressiven Medikation ablehnte, nach 7,2 postoperativen Jahren. In der CsA-MMF ITT-Gruppe waren zum Zeitpunkt von zehn Jahren nach Herztransplantation sechs Patienten verstorben. Eruiert werden konnte als todesursächlich in zwei Fällen eine systemische Aspergillose nach zehn und zwölf postoperativen Tagen, in einem Fall eine onkologische Erkrankung nach 6,2 postoperativen Jahren und bei drei Patienten kardiovaskuläre Komplikationen mit Transplantatversagen nach 190 postoperativen Tagen, 2,9 und 3,7 postoperativen Jahren. Das Gesamtüberleben der Studienpopulation gemessen vom Zeitpunkt der Herztransplantation konnte nach einem Jahr mit 93,3%, nach fünf Jahren mit 81,7% und nach zehn Jahren mit 73,3% angegeben werden. Dabei bestand statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den ITT-Gruppen (siehe Abb. 1). Das Ein-Jahresüberleben betrug in der Tac-MMF ITT-Gruppe 96,7% und in der CsA-MMF ITT-Gruppe 90,0% (log-rank 1,1 und  $p=0,301$ ), das Fünf-Jahresüberleben in der Tac-MMF ITT-Gruppe 80,0% und in der CsA-MMF ITT-Gruppe 83,3% (log-rank 0,1 und  $p=0,800$ ) und das Zehn-Jahresüberleben in der Tac-MMF ITT-Gruppe 66,7% und in der CsA-MMF ITT-Gruppe 80,0% (log-rank 1,0 und  $p=0,308$ ).



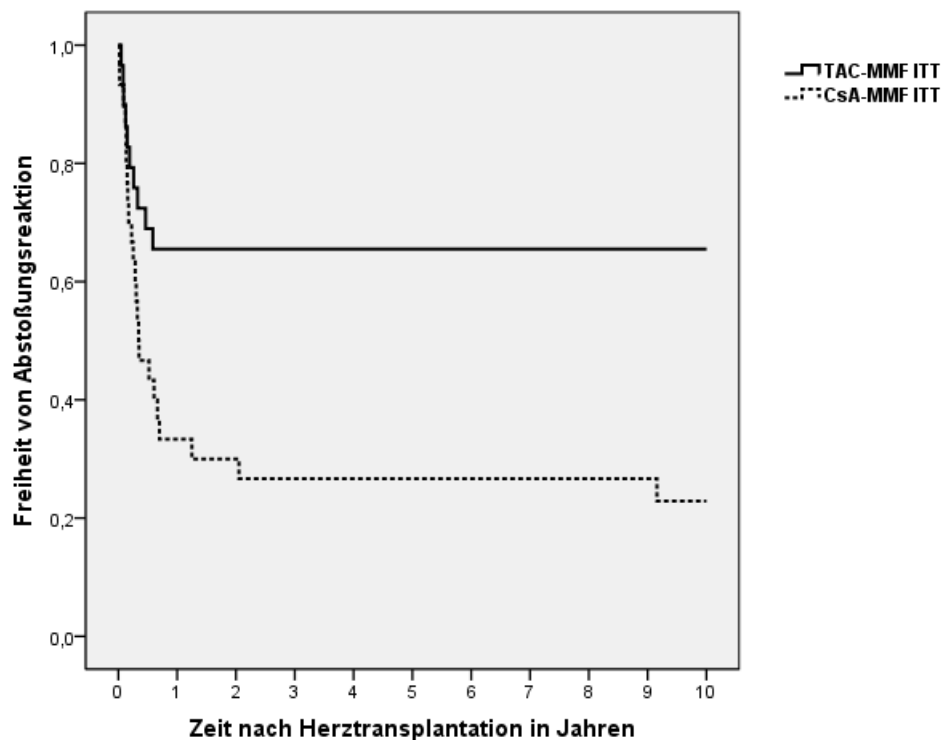
**Abb. 1: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen den ITT-Gruppen bezüglich des Überlebens (log-rank 1,0 und  $p=0,308$ )**

### 4.3 Abstoßungsreaktionen

Ein Jahr und fünf Jahre nach der Herztransplantation war für die Gesamtkohorte die Freiheit einer Erstdiagnose einer akuten AR 47,5% und 44,1%. Patienten, die mit TAC-MMF behandelt worden sind, hatten eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit, eine akute AR des transplantierten Herzens zu zeigen. Wie in der Abb. 2 dargestellt zeigt sich der Benefit der Immunsuppression mit TAC-MMF bereits im ersten Jahr nach der Transplantation mit einer Freiheit von Abstoßung von 65,5% gegenüber 30,0% der Patienten, die mit CsA-MMF behandelt worden sind (log-rank 6,1 und  $p=0,013$ ). Zum Zeitpunkt des Fünf-Jahres und des Zehn-Jahres Follow-up zeigte sich eine Freiheit von AR in der TAC-MMF ITT-Gruppe von weiterhin 65,5% und in der CsA-MMF ITT-Gruppe von 23,3% und 21,7% (log-rank 8,2 und  $p=0,004$ ). Dieser hochsignifikante Unterschied zugunsten der TAC-MMF ITT-Gruppe spiegelt sich auch in der mittleren abstoßungsfreien Zeit wider, die für die TAC-MMF ITT-Gruppe mit  $6,6\pm0,8$  Jahren (95% CI 4,9-8,3 Jahren) und für die CsA-MMF ITT-Gruppe mit  $2,9\pm0,8$  Jahren (95% CI 1,4-4,4 Jahren) über den Studienzeitraum angegeben werden konnte. Während des ersten Jahres nach Herztransplantation waren akute AR am häufigsten. Vergleicht man in diesem Zeitraum innerhalb der jeweiligen ITT-Gruppe Studienpatienten mit und ohne AR, so zeigt sich kein statistischer Unterschied der Medikamentenspiegel von TAC bzw. CsA und MPA (siehe Tab. 5).

**Tab. 5: Vergleich der Medikamentenspiegel innerhalb der ITT-Gruppen bei Patienten mit und ohne AR**

	Medikamentenspiegel	mit AR	ohne AR	p
TAC-MMF ITT	TAC Spiegel (ng/mL)	$11,8\pm0,5$	$11,7\pm0,7$	0,915
	MPA ( $\mu\text{g/mL}$ )	$2,7\pm2,4$	$2,7\pm0,6$	0,712
CsA-MMF ITT	CsA Spiegel (ng/mL)	$225\pm15$	$220\pm18$	0,435
	MPA ( $\mu\text{g/mL}$ )	$2,3\pm0,4$	$2,4\pm0,3$	0,248



**Abb. 2: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen den ITT-Gruppen bezüglich der Freiheit von AR (log-rank 8,2 und  $p=0,004$ )**

#### **4.4 Wechsel des randomisierten Immunsuppressivums**

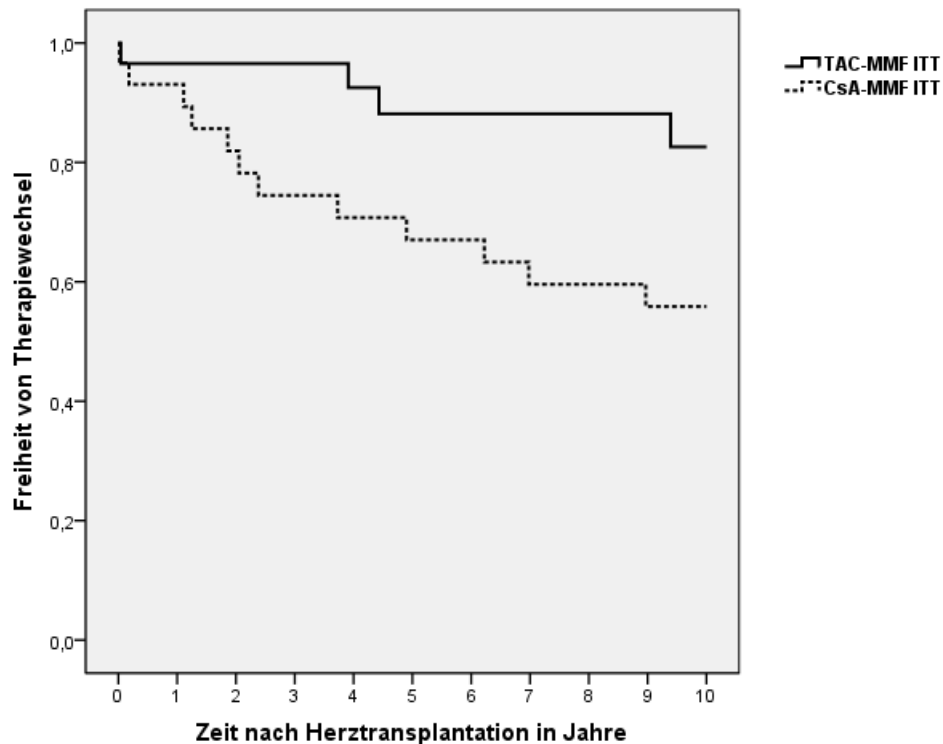
Über den Beobachtungszeitraum von zehn Jahren war ein Wechsel der randomisierten immunsuppressiven Therapie bei 16 Patienten (27,1%) der Studienkohorte indiziert. Dabei wurde als Co-Medikation MMF weitergeführt. Der Indikationsgrund und der Zeitpunkt nach Herztransplantation sind nach ITT-Gruppen unterteilt in der Tab. 6 aufgeführt.

Patienten, die mit CsA-MMF behandelt worden sind, hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, dass im Verlauf des Beobachtungszeitraums von zehn Jahren ein Wechsel der randomisierten immunsuppressiven Therapie zu einem anderen primären Immunsuppressivum indiziert war. Die Abb. 3 zeigt die wechselfreie Zeitspanne nach Herztransplantation. Bei einer Freiheit von einem Wechsel der randomisierten Immunsuppression der Gesamt-Kohorte von 93,2% nach einem Jahr, 79,7% nach fünf Jahren und 72,9% nach zehn Jahren, zeigt sich der statistisch signifikante Unterschied zwischen den ITT erst im Verlauf. Eine Freiheit vom Wechsel der randomisierten primären immunsuppressiven Therapie war nach einem Jahr in 96,6% der TAC-MMF ITT-Gruppe und 93,3% der CsA-MMF ITT-Gruppe (log-rank 1,1 und  $p=0,308$ ), nach fünf Jahren in 89,7% der TAC-MMF ITT-Gruppe und in 70,0% der CsA-MMF ITT-Gruppe (log-rank 3,7 und

p=0,054) sowie nach zehn Jahren schließlich in 86,2% der TAC-MMF ITT-Gruppe und in 60,0% der CsA-MMF ITT-Gruppe (log-rank 4,8 und p=0,029) zu vermerken. Über die Zeitspanne der Studie ergab sich eine mittlere wechselfreie Zeitspanne zugunsten der TAC-MMF ITT-Gruppe mit 10,6±0,6 Jahren (95% CI 9,5-11,8 Jahren) und für die CsA-MMF ITT-Gruppe mit 8,1±0,9 Jahren (95% CI 6,4-9,8 Jahren).

**Tab. 6: Indikationsgrund und Zeitpunkt des Wechsels des randomisierten IS (TAC oder CsA) nach ITT-Gruppen**

Indikationsgrund	TAC-MMF ITT	Zeitpunkt (d)	neues IS	CsA-MMF ITT	Zeitpunkt (d)	neues IS
Nierentoxizität	n=3	1429	SRL	n=2	681	SRL
		1619	SRL		1164	SRL
		3431	SRL			
AR	n=0			n=6	8	TAC
					13	TAC
					60	TAC
					405	TAC
					456	TAC
					871	SRL
Neuropathie	n=1	10	CsA	n=1	1789	SRL
Gingivahyperplasie				n=1	515	TAC
CAV				n=1	2550	EVL
Osteoporose				n=1	748	TAC



**Abb. 3: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen den ITT-Gruppen bezüglich der Freiheit von Wechsel der randomisierten immunsuppressiven Therapie (log-rank 4,8 und  $p=0,029$ )**

#### 4.5 Transplantatvaskulopathie

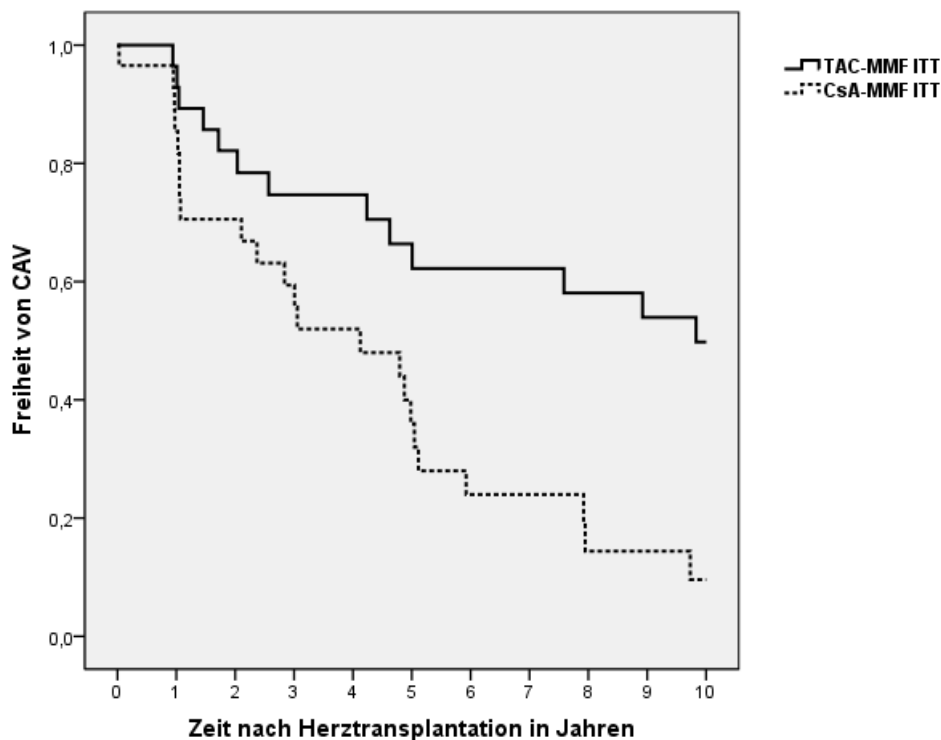
Zur Beurteilung einer CAV nach der 2010 veröffentlichten Nomenklatur der ISHLT<sup>35</sup> wurden die Herzkatheterbefunde der Patienten retrospektiv über die Studienzeit ausgewertet. Bei insgesamt 20 Patienten (34,5%) der Studienkohorte fanden sich im gesamten Beobachtungszeitraum von zehn Jahren keine nachweisbaren Läsionen in der Koronarangiographie, welches einem ISHLT Grad  $CAV_0$  entspricht. Dabei zeigte sich ein signifikanter Vorteil unter der Studienmedikation mit TAC und MMF ( $p=0,026$ ), während im Umkehrschluss signifikant mehr Patienten der CsA-MMF ITT-Gruppe einen ISHLT Grad  $\geq CAV_1$  aufwiesen ( $p=0,026$ ). Als höchsten Grad im Beobachtungszeitraum von zehn Jahren konnte bei vier Patienten der TAC-MMF ITT-Gruppe und fünf Patienten der CsA-MMF ITT-Gruppe ein ISHLT Grad  $\geq CAV_2$  ohne statistischen Unterschied eruiert werden. Die Einteilung der Studienpatienten anhand ihrer höchsten Gradierung innerhalb der zehn Follow-up Jahre kann der Tab. 7 entnommen werden. Bei 31,0% der Patienten der TAC-MMF ITT-Gruppe und bei 51,7% der Patienten der CsA-MMF ITT-Gruppe ( $p=0,091$ ) bestand ein ISHLT Grad  $\geq CAV_1$  bereits fünf Jahre nach der Herztransplantation. Diese frühe Manifestation einer CAV



zeigte in 33,3% der TAC-MMF ITT-Gruppe und 40,0% der CsA-MMF ITT-Gruppe ( $p=0,547$ ) eine Progredienz bis zum Zehn-Jahres Follow-up.

Betrachtet man den Zeitpunkt, an dem bei den Studienpatienten das erste Mal bei einer Herzkatheteruntersuchung eine Läsion equivalent mindestens einem ISHLT Grad  $\geq \text{CAV}_1$  darstellbar war, so lassen sich mittels Kaplan-Meier-Analyse die ITT-Gruppen vergleichen (siehe Abb. 4). Es zeigte sich ein Jahr nach Herztransplantation ohne signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen eine Freiheit von CAV für die TAC-MMF ITT-Gruppe von 94,4% und für die CsA-MMF ITT-Gruppe von 88,5% (log-rank 1,2 und  $p=0,281$ ). Fünf Jahre nach Herztransplantation kann eine Tendenz für eine höhere Freiheit von CAV für die TAC-MMF ITT-Gruppe mit 64,0% versus der CsA-MMF ITT-Gruppe mit 36,0% (log-rank 3,0 und  $p=0,085$ ) angegeben werden. Nach zehn Jahren des Beobachtungszeitraums manifestiert sich ein signifikanter Unterschied mit Vorteil für die TAC-MMF ITT-Gruppe, bei der eine Freiheit von CAV mit 45,8% bestand, während in der CsA-MMF ITT-Gruppe nur 8% keine Läsionen im Sinne einer CAV aufwiesen (log-rank 9,0 und  $p=0,003$ ). Prüft man in vereinfachter Darstellung, ob eine Stenose eines primären Koronargefäßes von  $\geq 50\%$  bzw.  $\geq 75\%$  in der Koronarangiographie befundet wurde, so fanden sich ein positiver Befund in 24,1% bzw. 13,8% der TAC-MMF ITT-Gruppe und in 34,5% bzw. 26,7% der CsA-MMF ITT-Gruppe ohne statistischen Unterschied zwischen den ITT-Gruppen ( $p=0,282$  bzw.  $p=0,365$ ).

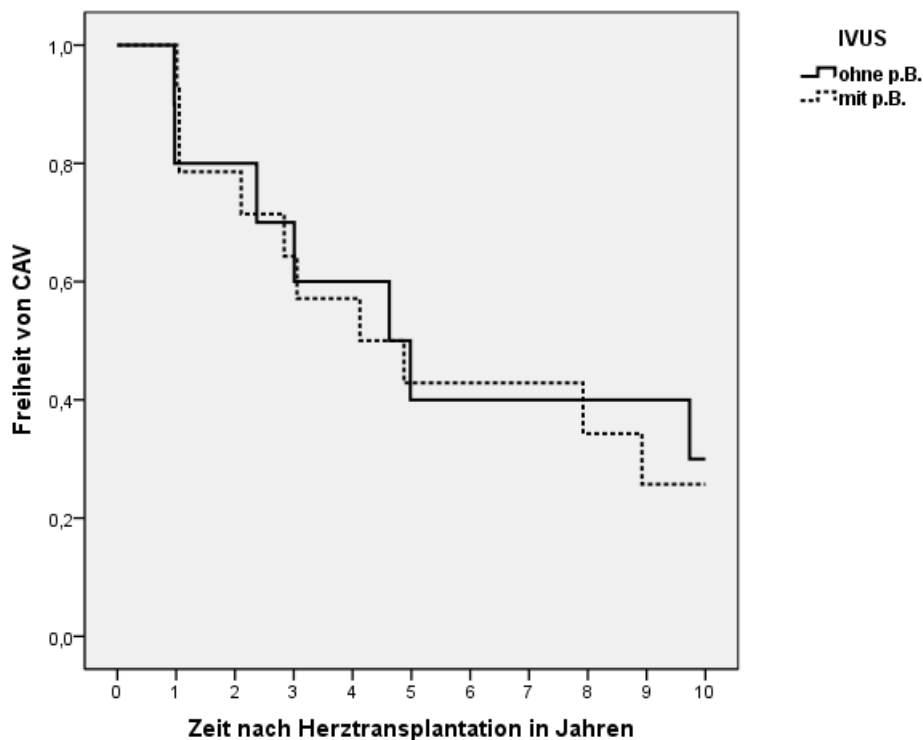
<b>Tab. 7: Einteilung der Studienpatienten nach der höchsten Gradierung für eine CAV nach der ISHLT Nomenklatur (J Heart Lung Transplant 2010)</b>			
<b>ISHLT CAV score</b>	<b>TAC-MMF ITT (n=29)</b>	<b>CsA-MMF ITT (n=29)</b>	<b>p</b>
ISHLT CAV <sub>0</sub>	48,3% (n=14)	20,7% (n=6)	0,026
ISHLT $\geq \text{CAV}_1$	51,7% (n=15)	79,3% (n=23)	0,026
ISHLT $\geq \text{CAV}_2$	13,8% (n=4)	17,2% (n=5)	0,5
ISHLT CAV <sub>3</sub>	10,3% (n=3)	6,9% (n=2)	0,5



**Abb. 4: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen den ITT-Gruppen bezüglich der Freiheit von CAV (log-rank 9,0 und  $p=0,003$ )**

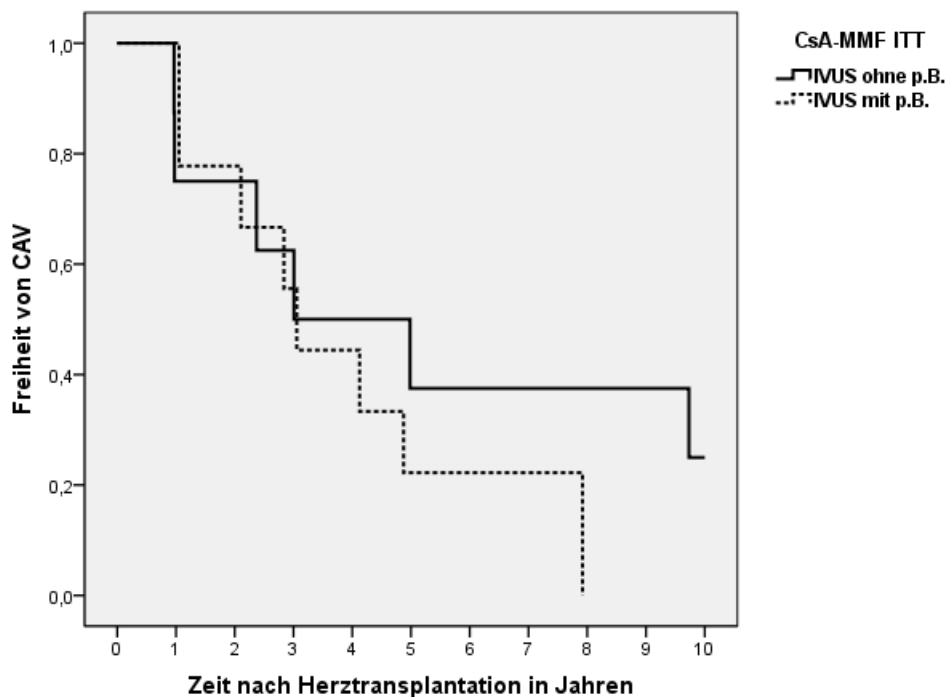
#### **4.5.1 Intravaskulärer Ultraschall und angiographisch diagnostizierte Transplantatvaskulopathie**

Bei fünf von sieben Patienten der TAC-MMF ITT-Gruppe und bei neun von 17 Patienten der CsA-MMF ITT-Gruppe konnte im IVUS zum Zeitpunkt der Ein-Jahres- und/oder der Zwei-Jahresuntersuchung ein pathologischer Befund im Sinne einer beginnenden CAV erhoben werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied ( $p=0,357$ ). Um einen Zusammenhang zwischen der Freiheit von angiographisch diagnostizierter CAV und dem frühen IVUS-Befund zu eruieren, erfolgte in einem ersten Schritt eine Kaplan-Meier-Analyse aller Patienten mit vorliegenden frühen IVUS-Befunden unabhängig von der ITT-Gruppe (siehe Abb. 5). Hierbei zeigte sich kein statistischer Unterschied bezüglich der Freiheit von CAV zwischen den Patienten, bei denen ein pathologischer Befund in der frühen IVUS-Untersuchung erhoben worden war, im Vergleich zu solchen mit unauffälligem Befund fünf (log-rank 0,1 und  $p=0,735$ ) und zehn Jahre nach der Transplantation (log-rank 0,0 und  $p=0,865$ ).



**Abb. 5: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne pathologischen Befund in der IVUS-Untersuchung bezüglich der Freiheit von CAV unabhängig von den ITT-Gruppen (log-rank 0,0 und  $p=0,865$ )**

Nimmt man die Kaplan-Meier-Analyse für die jeweilige ITT-Gruppe vor, so findet sich innerhalb der ITT-Subpopulationen, für die IVUS-Befunde vorlagen, kein statistischer Unterschied bezüglich der Freiheit von CAV zwischen Patienten mit und Patienten ohne pathologischen IVUS-Befund. Innerhalb der IVUS-Subpopulation der TAC-MMF ITT-Gruppe zeigt sich zehn Jahre nach Transplantation ein Patient von zweien ohne pathologischen IVUS Befund im Vergleich zu drei von fünf Patienten mit pathologischen IVUS-Befund frei von CAV (log-rank 0,1 und  $p=0,813$ ). Die beschriebene IVUS-Subpopulation der TAC-MMF ITT-Gruppe ist statistisch zu klein, um eine valide Aussage innerhalb der Subpopulation und somit auch bezüglich eines ITT-Gruppenunterschiedes zu machen. Die mit 17 Patienten deutlich größere IVUS-Subpopulation der CsA-MMF ITT-Gruppe erlaubt in Abb. 6 dargestellt eine orientierende Aussage, dass kein statistischer Unterschied (log-rank 0,8 und  $p=0,370$ ) hinsichtlich der Freiheit von CAV zwischen Patienten mit (0,0%) und ohne (25,0%) pathologischen IVUS-Befund bestand.



**Abb. 6: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne pathologischen Befund in der IVUS-Untersuchung bezüglich der Freiheit von CAV innerhalb der CsA-MMF ITT-Gruppe (log-rank 0,8 und  $p=0,370$ )**

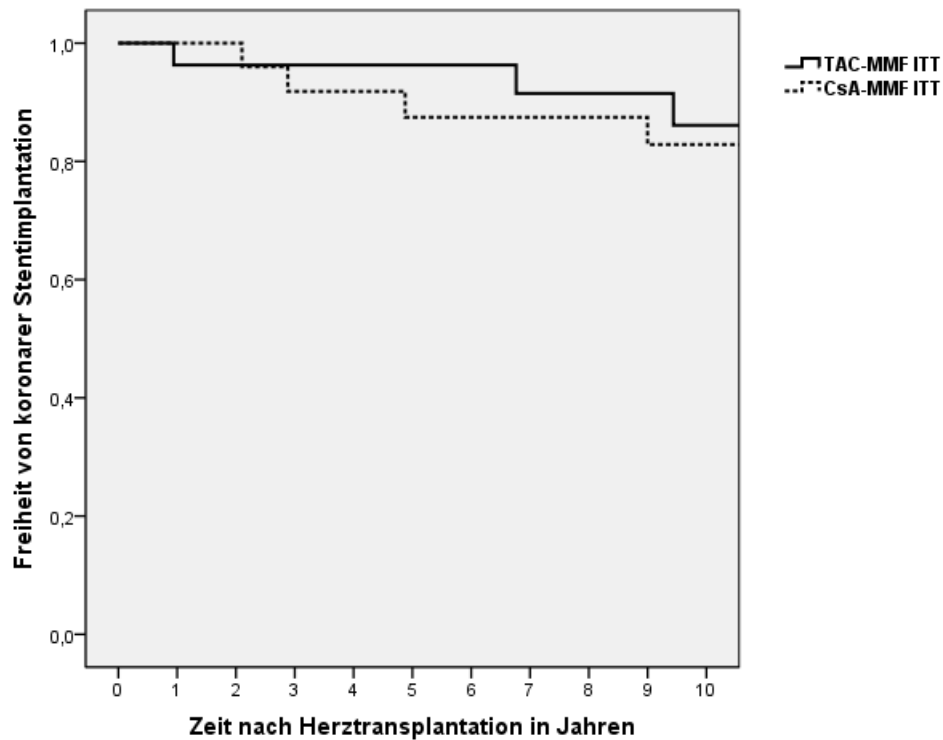
#### 4.5.2 Operative Maßnahmen aufgrund einer Transplantatvaskulopathie

Ein Patient der TAC-MMF ITT-Gruppe musste sich aufgrund einer schweren koronaren Transplantatvaskulopathie 7,9 Jahre nach der Herztransplantation einer koronaren Bypass-Operation unterziehen. Dieser Patient hatte aufgrund einer Statin-Intoleranz kein Statin-Präparat eingenommen.

#### 4.5.3 Interventionelle Maßnahmen aufgrund einer Transplantatvaskulopathie

Aufgrund einer höhergradigen CAV war im Verlauf des Beobachtungszeitraums von zehn Jahren eine PTCA bei drei Patienten der TAC-MMF ITT-Gruppe und fünf Patienten der CsA-MMF ITT-Gruppe indiziert. Eine Stentimplantation erfolgte in diesem Zusammenhang bei allen drei Patienten der TAC-MMF ITT-Gruppe und in vier Patienten der CsA-MMF ITT-Gruppe. Aufgrund der geringen Interventionsindikation kann eine mittlere stentfreie Zeit von  $11,0 \pm 0,5$  Jahren (95% CI 10,1-11,9 Jahren) für die TAC-MMF ITT-Gruppe und  $10,6 \pm 0,6$  Jahren (95% CI 9,5-11,8 Jahren) für die CsA-MMF ITT-Gruppe angegeben werden. Wie in der Abb. 7 dargestellt, betrug die Freiheit von koronarer Stentimplantation nach fünf bzw.

zehn Jahren in der TAC-MMF ITT-Gruppe 96,3% bzw. 89,3% und in der CsA-MMF ITT-Gruppe 89,7% bzw. 87,5% ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden ITT-Gruppen (log-rank 1,0 und  $p=0,313$  bzw. log-rank 0,2 und  $p=0,693$ ).



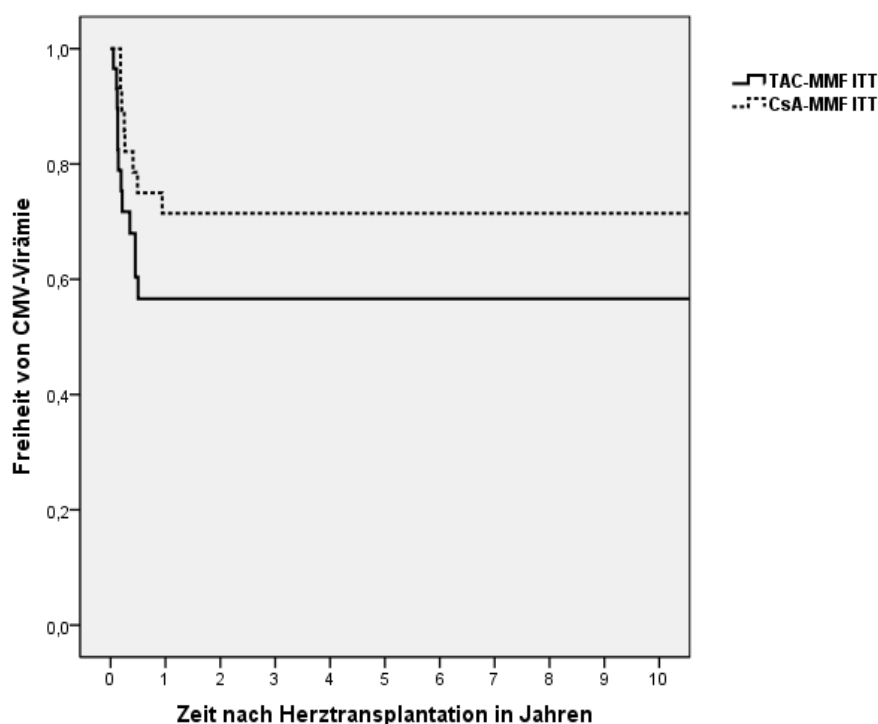
**Abb. 7: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen den ITT-Gruppen bezüglich der Freiheit von koronarer Stentimplantation (log-rank 0,2 und  $p=0,693$ )**

#### 4.6 Zytomegalie-Virämie

Wie der Tab. 8 zu entnehmen ist, bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den ITT-Gruppen bezüglich des präoperativen CMV-Status und der postoperativen prophylaktischen Therapie mit CMV-Hyperimmunglobulin (Cytotect®).

<b>Tab. 8: CMV-Status und CMV Prophylaxe</b>			
<b>CMV Status</b>	<b>TAC-MMF ITT</b>	<b>CsA-MMF ITT</b>	<b>p</b>
CMV-IgG-positiver Spender	13	11	0,396
CMV-IgG-positiver Empfänger	13	14	1,0
CMV-Prophylaxe postoperativ	9	11	0,392
CMV-Risikokonstellation Empfänger negativ/Spender positiv	6	6	1,0

Über den Beobachtungszeitraum von zehn Jahren kam es in 33,9% der Studienkohorte zu einem positiven CMV Nachweis. Innerhalb der TAC-MMF ITT-Gruppe erfolgte der CMV Nachweis in 41,4% und in der CsA-MMF ITT-Gruppe bei 26,7% der Patienten ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden ITT-Gruppen ( $p=0,179$ ). Der Erstnachweis war ausschließlich innerhalb des ersten Jahres zu vermerken. Diese Tatsache spiegelt sich in der Kaplan-Meier-Analyse in Form der Freiheit eines CMV Nachweis wider (siehe Abb. 8), die für die TAC-MMF ITT-Gruppe über den Beobachtungszeitraum 58,6% und für die CsA-MMF ITT-Gruppe 73,3% (log-rank 1,8 und  $p=0,186$ ) betrug. In jeweils zwei Fällen der TAC-MMF ITT-Gruppe und drei Fällen der CsA-MMF ITT-Gruppe kam es zu einer schweren Infektion, die eine stationäre Therapie erforderte. In einem Patienten der TAC-MMF ITT-Gruppe manifestierte sich die CMV-Infektion in einer Colitis mit hochgradig positiver CMV-PCR einer Rektumschleimhaut-Biopsie. Im Studienverlauf starb kein Patient im direkten Zusammenhang einer akuten CMV Infektion.



**Abb. 8: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen den ITT-Gruppen bezüglich der Freiheit eines CMV Nachweis (log-rank 1,8 und  $p=0,186$ )**

#### 4.7 Dosierung von Mycophenolat Mofetil und Mycophenolsäure-Plasmalevel

Die mittlere Dosierung der applizierten Studienmedikation (TAC bzw. CsA und als Komedikation MMF) und die daraus resultierenden Medikamententalspiegel im Plasma innerhalb von drei, sechs und zwölf Monaten sowie fünf und zehn Jahren nach der orthotopen Herztransplantation sind in der Tab. 9 aufgeführt. Innerhalb der ersten drei Monate fand sich bei Patienten, die mit CsA behandelt wurden, ein signifikant geringerer mittlerer MPA-Plasmataalspiegel ( $2,2 \pm 0,6 \mu\text{g/mL}$  vs.  $3,1 \pm 1,0 \mu\text{g/mL}$ ,  $p=0,003$ ), obwohl bei diesen Patienten eine signifikant höhere mittlere Dosierung von MMF ( $3,2 \pm 1,0 \text{ g/d}$  vs.  $2,6 \pm 1,1 \text{ g/d}$ ,  $p=0,028$ ) jeweils im Vergleich zu Patienten der TAC-MMF ITT-Gruppe verabreicht wurde. Im Anschluss konnte ein statistisch ähnlicher MPA-Plasmataalspiegel in beiden ITT-Gruppen erreicht werden, wohingegen eine hochsignifikant (Signifikanzniveau zwischen 0,002 und  $<0,001$ ) höhere Dosierung von MMF in der CsA-MMF ITT-Gruppe notwendig war. Vergleicht man innerhalb der ITT-Gruppen die mittlere MMF-Dosierung im ersten Jahr mit der mittleren MMF-Dosierung in zehn Jahren nach der Herztransplantation, so findet sich in der TAC-MMF ITT-Gruppe eine statistisch signifikante Dosisreduktion von  $2,1 \pm 0,7 \text{ g/d}$  auf  $1,8 \pm 0,8 \text{ g/d}$  ( $p=0,021$ ), während in der CsA-MMF ITT-Gruppe die Dosisreduktion nicht im gleichen Maß und somit statistisch nicht signifikant von  $3,0 \pm 0,7 \text{ g/d}$  auf  $2,8 \pm 1,1 \text{ g/d}$  erfolgen konnte, um den anvisierten vergleichbaren MPA-Plasmataalspiegel zu erreichen.

**Tab. 9: Mittlere Dosierung ( $\pm$ SD) der verabreichten Studienmedikation (TAC, CsA und MMF) und resultierende mittlere Medikamententalspiegel im Plasma ( $\pm$ SD) innerhalb von 3, 6, 12, 60 and 120 Monaten nach orthotoper Herztransplantation**

	TAC-MMF ITT		CsA-MMF ITT		TAC-MMF ITT	CsA-MMF ITT		TAC-MMF ITT	CsA-MMF ITT	
Monate nach HTX	TAC Dosis (mg/d)	TAC Spiegel (ng/mL)	CsA Dosis (mg/d)	CsA Spiegel (ng/mL)	MMF Dosis (g/d)	MMF Dosis (g/d)	p	MPA Spiegel ( $\mu\text{g/mL}$ )	MPA Spiegel ( $\mu\text{g/mL}$ )	p
3	$4,7 \pm 2,8$	$11,9 \pm 1,9$	$258 \pm 60$	$247 \pm 67$	$2,6 \pm 1,1$	$3,2 \pm 1,0$	0,028	$3,1 \pm 1,0$	$2,2 \pm 0,6$	0,003
6	$4,6 \pm 2,6$	$11,3 \pm 1,7$	$243 \pm 58$	$215 \pm 31$	$2,1 \pm 0,9$	$2,9 \pm 1,0$	0,002	$2,6 \pm 1,1$	$2,2 \pm 0,6$	0,191
12	$4,7 \pm 2,7$	$11,8 \pm 1,9$	$238 \pm 49$	$209 \pm 35$	$2,1 \pm 0,7$	$3,0 \pm 0,7$	0,000	$2,7 \pm 1,2$	$2,3 \pm 0,8$	0,467
60	$4,1 \pm 2,0$	$10,7 \pm 0,9$	$200 \pm 41$	$157 \pm 28$	$1,8 \pm 0,8$	$2,9 \pm 1,0$	0,000	$2,3 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,6$	0,509
120	$3,8 \pm 2,2$	$9,9 \pm 1,0$	$184 \pm 45$	$132 \pm 39$	$1,8 \pm 0,8$	$2,8 \pm 1,1$	0,001	$2,4 \pm 0,4$	$2,3 \pm 0,6$	0,128

#### 4.8 Nierenfunktion

Bei zwei Patienten der TAC-MMF ITT-Gruppe und bei drei Patienten der CsA-MMF ITT-Gruppe musste in der Phase vor der Herztransplantation eine Therapie mittels Hämodialyse durchgeführt werden. Nach der Transplantation erfolgte eine kontinuierliche venovenöse Hämofiltration während des intensivmedizinischen Aufenthaltes bei 13 Patienten mit einer mittleren Dauer von  $3,7 \pm 8,9$  Tagen in der TAC-MMF ITT-Gruppe und bei neun Patienten mit

einer mittleren Dauer von  $1,9 \pm 3,8$  Tagen in der CsA-MMF ITT-Gruppe ohne statistisch signifikanten Gruppenunterschied ( $p=0,206$  für die Patientenanzahl bzw.  $p=0,328$  für die mittlere Dauer). Innerhalb des Krankenhausaufenthaltes wurde eine Hämodialyse bei vier Patienten mit einer mittleren Dauer von  $2,7 \pm 10,7$  Tagen in der TAC-MMF ITT-Gruppe und ebenfalls bei vier Patienten mit einer mittleren Dauer von  $0,6 \pm 1,8$  Tagen in der CsA-MMF ITT-Gruppe ohne statistisch signifikanten Gruppenunterschied ( $p=0,648$  für die Patientenanzahl bzw.  $p=0,968$  für die mittlere Dauer) durchgeführt.

Als orientierender Parameter für die Nierenfunktion sowohl vor als auch nach der Herztransplantation wurde der Serum-Kreatininspiegel herangezogen. Wie der Tab. 10 zu entnehmen ist, bestand kein statistischer Unterschied zwischen beiden ITT-Gruppen bezüglich des präoperativen Basiswertes sowie des maximalen perioperativen Serum-Kreatininspiegels. Betrachtet man für jeden Patienten die Differenz zwischen dem maximalen perioperativen und dem präoperativen Serum-Kreatininwert, so findet sich auch hier keine statistische Signifikanz zwischen den beiden ITT-Gruppen. Zum Zeitpunkt des Fünf-Jahres Follow-up war jedoch ein statistisch signifikant höherer mittlerer Serum-Kreatininwert in der CsA-MMF ITT-Gruppe zu vermerken als in der TAC-MMF ITT-Gruppe ( $p=0,014$ ), während zum Zehn-Jahres Follow-up sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den ITT-Gruppen nachweisen ließ. Ein Serum-Kreatinin  $\geq 2,0$  mg/dL fand sich fünf Jahre nach der Herztransplantation bei drei Patienten in der TAC-MMF ITT-Gruppe und bei sieben Patienten der CsA-MMF ITT-Gruppe ( $p=0,180$ ) sowie zehn Jahre nach der Herztransplantation bei vier Patienten der TAC-MMF ITT-Gruppe und bei zehn Patienten der CsA-MMF ITT-Gruppe ( $p=0,161$ ). Bei drei Patienten der TAC-MMF ITT-Gruppe (nach 3,9 und 4,4 und 9,4 Jahren) und zwei Patienten der CsA-MMF ITT-Gruppe (nach 1,9 und 3,2 Jahren) erfolgte aufgrund der stark eingeschränkten Nierenfunktion ein Wechsel der primären Immunsuppression hin zu Sirolimus als CNI-freie Therapie. Bei einem Patienten, der für das IS CsA randomisiert wurde, war eine permanente Hämodialyse bei chronischem Nierenversagen notwendig.

<b>Tab. 10: Mittlerer Serum-Kreatininspiegel (<math>\pm</math>SD)</b>			
<b>Zeitpunkt der Blutabnahme</b>	<b>TAC-MMF ITT (mg/dL)</b>	<b>CsA-MMF ITT (mg/dL)</b>	<b>p</b>
Basiswert (vor HTX)	$1,48 \pm 0,78$	$1,18 \pm 0,22$	0,301
Maximum perioperativ	$2,81 \pm 1,30$	$2,82 \pm 1,06$	0,603
Differenz Maximum perioperativ und Basiswert	$1,33 \pm 1,19$	$1,66 \pm 1,08$	0,106
5-Jahres Follow-up	$1,60 \pm 1,21$	$1,65 \pm 0,39$	0,014
10-Jahres Follow-up	$1,45 \pm 0,62$	$1,75 \pm 0,65$	0,120



#### 4.9 Glucoseintoleranz

Der Nüchtern-Blutzuckerspiegel fand sich fünf und zehn Jahre nach der Herztransplantation mit  $104 \pm 35$  mg/dL und  $105 \pm 24$  mg/dL in der TAC-MMF ITT-Gruppe sowie mit  $117 \pm 0,39$  mg/dL und  $109 \pm 0,34$  mg/dL in der CsA-MMF ITT-Gruppe ohne statistisch relevanten Unterschied zwischen den beiden ITT-Gruppen ( $p=0,163$  und  $p=0,446$ ). Betrachtet man  $HbA_{1c}$  als längerfristigen Blutzuckerparameter, so zeigt sich auch hier zum Fünf-Jahres und Zehn-Jahres Follow-up mit Werten von  $5,9 \pm 0,8\%$  und  $5,6 \pm 0,7\%$  in der TAC-MMF ITT-Gruppe sowie  $6,1 \pm 0,7\%$  und  $5,9 \pm 0,8\%$  in der CsA-MMF ITT-Gruppe kein statistischer Gruppenunterschied ( $p=0,158$  und  $p=0,232$ ). Eine antidiabetische Therapie war hierfür fünf Jahre nach der Herztransplantation in drei Fällen der TAC-MMF ITT-Gruppe und vier Fällen der CsA-MMF ITT-Gruppe sowie zehn Jahre nach der Herztransplantation in jeweils vier Fällen beider ITT-Gruppen ohne statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,551$  sowie  $p=0,528$ ) notwendig.

#### 4.10 Lipidstatus

Alle Patienten erhielten im Rahmen des Studiendesigns einen Hydroxymethylglutaryl Coenzym A Reduktasehemmer (primär Simvastatin). Die Dosis wurde individuell angepasst. Darunter fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den ITT-Gruppen bezüglich des Serum-Cholesterin-, Serum-LDL- und Serum-Triglyzeridspiegels zum Zeitpunkt des Fünf-Jahres und Zehn-Jahres Follow-up (siehe Tab. 11). Ein Patient der CsA-MMF ITT-Gruppe zeigte eine schwere Statinunverträglichkeit mit Rhabdomyolyse und Anstieg der Serum-Leberparameter. Auch Alternativpräparate wurden nicht vertragen. Dieser Patient zeigte zum Fünf-Jahres und Zehn-Jahres Follow-up deutlich erhöhte Cholesterin-Werte (290 mg/dL und 249 mg/dL) und LDL-Werte (168 mg/dL und 147 mg/dL).

**Tab. 11: Mittlerer Serum-Spiegel ( $\pm$ SD) für Cholesterin, LDL und Triglyzeride fünf und zehn Jahre nach Herztransplantation**

Serum-Parameter	Zeitpunkt der Blutabnahme	TAC-MMF ITT (mg/dL)	CsA-MMF ITT (mg/dL)	p
Cholesterin	5-Jahres Follow-up	$180 \pm 37$	$191 \pm 50$	0,918
	10-Jahres Follow-up	$202 \pm 55$	$172 \pm 49$	0,058
LDL	5-Jahres Follow-up	$108 \pm 47$	$116 \pm 37$	0,975
	10-Jahres Follow-up	$125 \pm 46$	$105 \pm 35$	0,188
Triglyzeride	5-Jahres Follow-up	$135 \pm 66$	$145 \pm 85$	0,926
	10-Jahres Follow-up	$136 \pm 76$	$134 \pm 94$	0,550

#### 4.11 Hämatologische Effekte

Wie der Tab. 12 zu entnehmen ist, konnte kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den ITT-Gruppen eruiert werden, bezüglich der Quantität von Leukozyten und Thrombozyten zum Zeitpunkt des Fünf-Jahres und Zehn-Jahres Follow-up.

<b>Tab. 12: Mittlere Leukozyten- und Thrombozytenzahlen (<math>\pm</math>SD) im Blut fünf und zehn Jahre nach Herztransplantation</b>				
<b>Blut-Parameter</b>	<b>Zeitpunkt der Blutabnahme</b>	<b>TAC-MMF ITT (<math>\times 10^9/L</math>)</b>	<b>CsA-MMF ITT (<math>\times 10^9/L</math>)</b>	<b>p</b>
Leukozytenzahl	5-Jahres Follow-up	6,32 $\pm$ 1,83	6,82 $\pm$ 2,2	0,975
	10-Jahres Follow-up	6,92 $\pm$ 2,11	6,55 $\pm$ 1,86	0,799
Thrombozytenzahl	5-Jahres Follow-up	224 $\pm$ 82	237 $\pm$ 72	0,403
	10-Jahres Follow-up	231 $\pm$ 73	217 $\pm$ 64	0,265

#### 4.14 Onkologische Erkrankungen

Im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums von zehn Jahren entwickelten 16 Patienten (27,1%) der Studienkohorte eine onkologische Erkrankung ohne statistisch signifikanten Gruppenunterschied ( $p=0,252$ ). Von den zehn betroffenen Patienten der TAC-MMF ITT-Gruppe handelte es sich in fünf Fällen um eine Neoplasie der Haut, in vier Fällen um solide Tumore und in einem Fall um ein B-Zell-Lymphom. In der CsA-MMF ITT-Gruppe waren sechs Patienten betroffen, bei denen in drei Fällen eine Neoplasie der Haut, in zwei Fällen ein solider Tumor und in einem Fall ein B-Zell-Lymphom zu verzeichnen war. Eine Todesursache, die mit einer onkologischen Erkrankung assoziiert war, fand sich in der TAC-MMF ITT-Gruppe in vier Fällen 3,4 Jahre, 4,0 Jahre, 4,3 Jahre und 5,7 Jahre nach der Herztransplantation und in einem Fall der CsA-MMF ITT-Gruppe 6,2 Jahre nach Herztransplantation.

#### 4.13 Weitere Nebenwirkungen

In der Tab. 13 sind weitere Symptome aufgelistet, die mit der immunsuppressiven Therapie assoziiert sein können und im Verlauf der Nachbeobachtungszeit erfasst wurden. Bei einem Patient der TAC-MMF ITT-Gruppe erfolgte der Wechsel des primären Immunsuppressivums zu CsA zehn Tage nach der Transplantation wegen einer ausgeprägten peripheren Neuropathie. In der CsA-MMF ITT-Gruppe war jeweils in einem Fall ein Wechsel des primären IS zu Sirolimus nach 4,9 Jahren aufgrund einer peripheren Neuropathie, zu Tacrolimus nach 1,5 Jahren aufgrund einer massiven Gingivahyperplasie und zu Tacrolimus

nach 2,0 Jahren aufgrund einer ausgeprägten Osteoporose erfolgt. Statistisch bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den ITT-Gruppen.

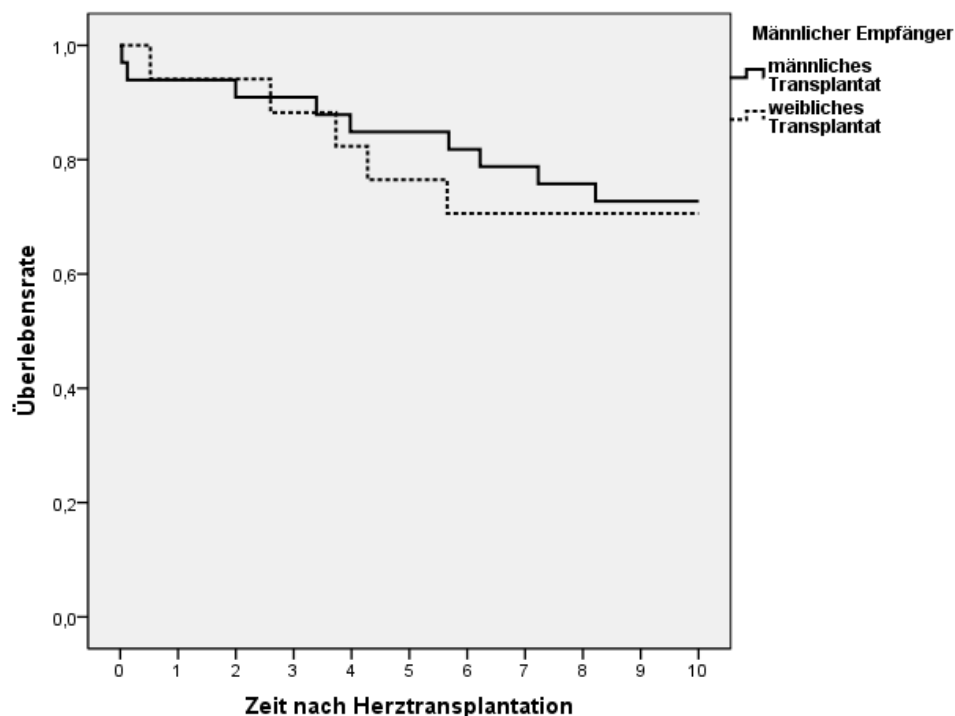
<b>Tab. 13: Anzahl der Fälle mit Immunsuppression assoziierter Nebenwirkungen</b>		
<b>Nebenwirkung</b>	<b>TAC-MMF ITT</b>	<b>CsA-MMF ITT</b>
Gastrointestinale Störungen	3	1
Periphere Neuropathie	2	3
Restless-Legs-Syndrom	1	0
Osteoporose	2	4
Gingivahyperplasie	0	4

## 5 Diskussion

### 5.1 Patientendemographie und Patientencharakteristika

Aufgrund der Randomisierung gelang es, in der Gesamtkohorte von 60 Patienten zwei in der Patientendemographie und -charakteristika vergleichbare Interventionsgruppen zu erreichen. Daher ist ein statistischer Vergleich der ITT-Gruppen gerechtfertigt. Vergleicht man die demographischen Daten mit dem internationalen Register der ISHLT, so zeigt sich in beiden ITT-Gruppen ein höheres Spender- und Empfängeralter sowie eine längere Ischämiezeit des Transplantats<sup>18</sup>. Die ISHLT gibt (jeweils als Median dargestellt) für das Jahr 1990 ein Spenderalter von 29 Jahren an, das bis 2009 auf 35 Jahre angestiegen sei<sup>18</sup>. In der vorliegenden Studie entspricht der erfasste Mittelwert von  $38 \pm 14$  Jahren einem Median von 38 Jahren in der TAC-MMF ITT-Gruppe und von  $42 \pm 13$  Jahren einen Median von 44 Jahren in der CsA-MMF ITT-Gruppe. Während die ISHLT für die Erfassungs-Ära der Jahre zwischen 1992 und 2001 ein medianes Empfängeralter von  $54 \pm 11$  Jahren bei einer medianen Transplantatischämiezeit von  $2,6 \pm 1,5$  Stunden veröffentlichte<sup>18</sup>, ergab sich für die vorliegende Studie, in der die Randomisierung in den Jahren 1998 bis 2000 erfolgte, in der TAC-MMF ITT-Gruppe ein mittleres Empfängeralter von  $55 \pm 11$  Jahren (Median 58 Jahre) und eine mittlere Ischämiezeit von  $3,4 \pm 1,1$  Stunden (Median 3,4 Stunden) sowie in der CsA-MMF ITT-Gruppe ein mittleres Empfängeralter von  $55 \pm 12$  Jahren (Median 58 Jahre) und eine mittlere Ischämiezeit von  $3,2 \pm 0,9$  Stunden (Median 3,1 Stunden). Am Klinikum der Universität München konnte für alle durchgeführten Herztransplantationen in den Jahren zwischen 1997 und 2000 ( $n=143$ ) eine mittlere Ischämiezeit von  $3,2 \pm 0,6$  Stunden erfaßt werden, die in den folgenden Jahren zwischen 2000 und 2006 ( $n=300$ ) auf  $4,0 \pm 0,5$  Stunden anstieg<sup>14</sup>. Groetzner et al. wies aufgrund der nationalen Änderung der Allokationskriterien im deutschen Transplantationsgesetz im Jahre 2000 eine signifikant höhere Ischämiezeit nach<sup>37</sup>, was zur Erklärung der höheren Ischämiezeit dieser Studie im Vergleich zum ISHLT-Register beitragen kann. Der Anteil der weiblichen Herztransplantatempfänger war mit 16,7% etwas niedriger als im internationalen Vergleich; in den USA wird der Anteil an weiblichen Empfängerinnen in der gleichen Erfassungszeit mit 24%<sup>38</sup> und in der internationalen Registererfassung der ISHLT von 1992 bis 2001 mit 19,5%<sup>18</sup> angegeben. Dahingegen ergab sich mit 43,3% für die vorliegende Studie eine höhere Zahl von weiblichen Transplantatspendern als von der ISHLT von 1992 bis 2001 registriert (31,6%)<sup>18</sup>. Die Analyse von 60.584 erwachsenen Herztransplantatempfängern, die in den Jahren 1990 bis 2008 in das ISHLT Register aufgenommen wurden, zeigte eine 10% höhere adjustierte Mortalität bei männlichen Empfängern, die ein Transplantat von einer weiblichen Spenderin im Vergleich

zu denen, die ein Transplantat von einem männlichen Spender erhalten haben; ebenfalls fand sich bei weiblichen Empfängerinnen eine 10% geringere adjustierte Mortalität, wenn diese ein weibliches Transplantat implantiert bekamen im Vergleich zu denen mit männlichem Transplantat<sup>39</sup>. In unserer Studienkohorte finden sich in der TAC-MMF ITT-Gruppe zehn und in der CsA-MMF ITT-Gruppe sieben männliche Empfänger, die ein Transplantat von einer weiblichen Spenderin erhielten. Jedoch wurde nur einer weiblichen Empfängerin der CsA-MMF Gruppe ein Transplantat eines männlichen Spenders implantiert. Vergleicht man mittels Kaplan-Meier-Analyse das Überleben der männlichen Empfänger in Abhängigkeit vom Geschlecht des Transplantates so läßt sich in unserer Gesamtkohorte wie in der Abb. 9 dargestellt kein Unterschied eruieren (log-rank 0,1 und  $p=0,832$ ).



**Abb. 9: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen männlichen Empfängern mit männlichem und mit weiblichem Transplantat bezüglich des Überlebens unabhängig von den ITT-Gruppen (log-rank 0,1 und  $p=0,832$ )**

Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmerinnen ist es nicht sinnvoll, die beiden Interventions-Gruppen nach genderspezifischen Gesichtspunkten statistisch zu vergleichen.

## 5.2 Langzeitüberleben

Man kann im europäischen und internationalen Vergleich mit einem Ein-, Fünf- und Zehn-Jahres-Überleben von 93%, 82% und 73% ein sehr gutes Ergebnis der vorliegend

untersuchten Gesamtkohorte vermerken. Smits et al. gibt basierend auf den europäischen Daten von Eurotransplant ein Drei-Jahres-Überleben der zwischen 1997 und 1999 erwachsenen Herztransplantierten Empfänger von 72% an<sup>40</sup>. Gespeist aus dem *Thoracic and International Registry for Thoracic Organ Transplantation* (UNOS/ISHLT) findet sich für die USA ein Ein-Jahres-Überleben der 1999 transplantierten Empfänger von Herztransplantaten von 84% und ein Fünf-Jahres-Überleben der 1995 transplantierten von 71%<sup>38</sup>. Dem *Canadian Organ Replacement Register* ist ein Ein- und Fünf-Jahres-Überleben der Herztransplantierten im Zeitraum 1995 bis 2000 von 85% und 76% zu entnehmen<sup>41</sup>. Dem guten Langzeitüberleben im Vergleich zu den aufgeführten Registerdaten ist jedoch entgegen zu halten, dass es sich bei den Studienteilnehmern um eine aufgrund der Ausschlusskriterien selektive Kohorte handelt (z.B. keine Re- oder Multiorgan-Transplantation, Einschränkung der Nieren und Leberparameter etc.). Das Ein-, Fünf- und Zehn-Jahres-Überleben aller zwischen 1997 und 2000 am Klinikum der Universität München transplantierten Herztransplantatempfängern (n=143) betrug hingegen 81%, 74% und 62%<sup>14</sup>. Ein zentrales Ziel der vorliegenden Untersuchung war es zu klären, ob sich die Vorteile der TAC-basierenden Immunsuppression zum Zeitpunkt des Zwei-Jahres Follow-up<sup>15-16</sup> auf das Langzeitüberleben auswirken. Es zeigte sich zwischen den beiden Interventions-Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Langzeitüberlebens nach zehn Jahren. Es muss aber bedacht werden, dass es sich um ITT-Gruppen handelt, wobei - wie nachfolgend diskutiert - in der Gruppe mit CsA-basierender Immunsuppression signifikant häufiger die Indikation zum Wechsel auf ein anderes Immunsuppressivum gestellt wurde.

#### **5.4 Abstoßungsreaktionen**

In der zugrundeliegenden Studie wurde ein nach der ISHLT-Klassifikation<sup>33</sup> Grad 2 (2R) und höher bzw. ein Grad 1B (1R) plus klinischem Hinweis auf Abstoßung, welches eine Prednisolontherapie implizierte, als AR erfasst. Während in anderen prospektiven, randomisierten Studien eine Freiheit von ISHLT Grad  $\geq 3A$  (3R) herangezogen wurde, um eine TAC- und eine CsA-basierte immunsuppressive Therapie hinsichtlich akuter Abstoßung zu vergleichen<sup>17, 21, 23, 26</sup>, gründet sich die oben beschriebene Studien-Definition auf der klinischen Erfahrung am Klinikum der Universität München und findet auch in anderen prospektiven, randomisierten Studien Verwendung<sup>22, 24</sup>. Die Studienerkenntnis, dass in der TAC-MMF ITT-Gruppe eine signifikant höhere Freiheit von akuter Abstoßung über die gesamte Studiendauer zu vermerken ist, spiegelt die Ergebnisse in der Literatur wider, in der sich für eine TAC-basierte Immunsuppression die Tendenz abzeichnet<sup>19</sup> oder der signifikante

Vorteil aufgezeigt wird<sup>21-22, 24-25</sup>, eine akute AR zu verhindern. Die ISHLT gibt in der aktuellen Richtlinie mit einer Klasse IIb, *Level of Evidence B* Empfehlung ebenfalls an, dass die Ergebnisse klinischer Studien darauf hinwiesen, dass TAC-basierte Regime im Vergleich zu CsA-basierte mit einer niedrigeren Abstoßungsrate assoziiert sein könnten<sup>42</sup>.

### **5.5 Wechsel des randomisierten Immunsuppressivums**

In der CsA-MMF ITT-Gruppe kam es im Vergleich zur TAC-MMF ITT-Gruppe dreimal häufiger zum Wechsel der randomisierten primären Immunsuppression (n=12 vs. n=4). Es war eine signifikant geringere Freiheit von akuter Abstoßung in der CsA-MMF ITT-Gruppe zu vermerken, aufgrund dieser in sechs Fällen - und zwar nur in dieser Interventionsgruppe - ein Wechsel des randomisierten IS indiziert war. Auf beide Interventionsgruppen etwa gleich verteilt war der zweit häufigste Grund, der einen Wechsel bedingte, die Niereninsuffizienz. Diese ist eine bekannte und hinreichend in der Literatur diskutierte Nebenwirkung von CNI<sup>43-46</sup>. Hohage et al. hat in einer Studie von 30 nierentransplantierten Patienten aufgezeigt, dass diese von der Umstellung des primären Immunsuppressivums CsA auf TAC mit einer Stabilisierung oder sogar Besserung der Nierenfunktion profitieren<sup>47</sup>. In der vorliegenden Studie wurden die fünf Patienten, bei denen aufgrund von Nierentoxizität ein Wechsel auf ein anderes Immunsuppressivum angezeigt war, jeweils mit dem Ziel einer CNI-freien Therapie auf SRL umgestellt. Ein wichtiger Aspekt der vorliegenden Untersuchung ist, dass es sich um eine ITT-Analyse handelt. Für die TAC-MMF ITT-Gruppe ergeben sich bis zur Zehn-Jahres-Untersuchung addiert 211 Patientenjahre und in der CsA-MMF ITT-Gruppe 190 Patientenjahre, in denen das jeweils randomisierte IS tatsächlich eingenommen wurde. Die addiert um 21 Patientenjahre kürzerer Therapie mit dem randomisierten IS CsA könnte die Langzeitergebnisse durch den früheren Wechsel auf ein für den Patienten medizinisch vorteilhafteres primäres IS beeinflussen haben.

### **5.6 Transplantatvaskulopathie**

Die CAV gilt als eine der häufigsten Todesursachen jenseits des ersten Jahres nach Herztransplantation. Die Registerdaten der ISHLT zeigen etwa 10% der Todesfälle zwischen ein und drei Jahre nach der Herztransplantation, die mit einer CAV assoziiert sind<sup>18</sup>, und beschreiben, dass CAV zusammen mit spätem Transplantatversagen, was ein Ausdruck von unerkannter CAV sein könnte, 32% der Todesfälle fünf Jahre nach Herztransplantation ausmachen<sup>48-49</sup>. Im Gegensatz zur Artherosklerose ist die CAV als ein diffus beginnender und über weite Strecken des Koronargeäßsystems reichender Prozeß definiert<sup>50</sup>. Dieser zeigt sich

initial in der Regel in einer Intimaproliferation, die anschließend in eine Gefäßstenosierung münden kann<sup>51</sup>. Die Pathogenese einer CAV konnte bisher noch nicht eindeutig geklärt werden. Die Endothelschädigung als primärer Startpunkt einer Kaskade von Entzündungsreaktionen hat sich als Arbeitshypothese etabliert, wobei immunologische Faktoren wie Abstoßungsreaktionen und nicht-immunologische Faktoren wie Ischämiezeit, CMV, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus und Hyperlipidämie als Auslöser diskutiert werden<sup>52-59</sup>. Die Therapie mit CNI kann zu Endotheldysfunktionen führen<sup>60-61</sup>, wobei ein Vorteil für TAC gegenüber CsA bezüglich der mikrovaskulären Endothelfunktion, der Intima-Dicke und dem vaskulären Umbauprozess (*remodeling*) beschrieben ist<sup>62</sup>. Zudem sind die beiden CNI TAC und CsA in unterschiedlicher Ausprägung assoziiert mit oben genannten Nebenwirkungen, die als Risikofaktoren für die Entwicklung einer CAV diskutiert werden: Es findet sich signifikant weniger arterieller Hypertonus und Hyperlipidämie bei Patienten, die mit TAC behandelt wurden, sowie tendenziell weniger Posttransplantations-Diabetes oder auch *new-onset* Diabetes<sup>44, 63-64</sup>. Prospektive, randomisierte Studien, die TAC mit CsA als Immunsuppression nach Herztransplantation hinsichtlich der Entwicklung einer CAV verglichen, konnten zwar einen tendenziellen Vorteil einer TAC-basierten Therapie darstellen<sup>62, 65</sup>, jedoch bisher keinen signifikanten Unterschied der CNI-Regime bezüglich einer angiographisch diagnostizierbaren CAV bis zu fünf Jahren nach Herztransplantation nachweisen<sup>17, 45</sup>. In den 2004 veröffentlichten Zwei-Jahresdaten der vorliegenden Studie war ebenfalls nur ein Trend zu einem höheren Transplantatvaskulopathie-Grad eingeteilt nach Costanzo et al.<sup>66</sup> unter CsA-MMF zu verzeichnen<sup>15-16</sup>. Auch die Fünf-Jahres-Untersuchung nach der aktuellen ISHLT-Nomenklatur einer CAV<sup>35</sup>, wie im Kapitel 4.5 dargestellt, erbrachte noch keine statistische Signifikanz. Reichenspurner beschrieb die CAV als histologische Manifestation einer chronischen Abstoßungsreaktion, und erkannte das Fehlen von klinischen Langzeitergebnissen<sup>67</sup>. Daher war ein zentrales Ziel der vorliegenden Arbeit der Langzeitvergleich bezüglich einer CAV zehn Jahre nach Herztransplantation der beiden Immunsuppressiva TAC und CsA jeweils in Kombination mit MMF, das sich gegenüber AZA in Hinblick auf die Prevention einer CAV überlegen zeigte<sup>68</sup>. Tatsächlich demaskiert sich entgegen der bisher vorherrschenden Meinung<sup>45</sup> ein signifikanter Vorteil für die randomisierte Therapie mit TAC-MMF hinsichtlich der Freiheit von CAV, jedoch erst - und das unterstreicht die Wichtigkeit der vorliegenden Untersuchung - zehn Jahre nach der Herztransplantation.



### **5.5.1 Intravaskulärer Ultraschall und angiographisch diagnostizierte Transplantatvaskulopathie**

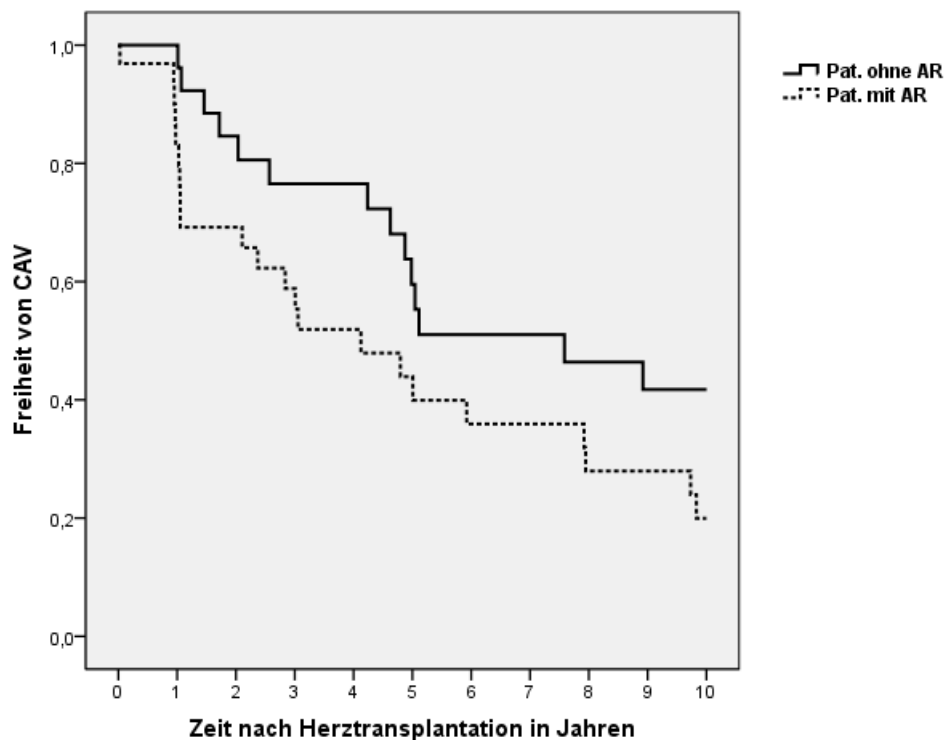
In den zuvor veröffentlichten Zwei-Jahresdaten zeigte sich in der CsA-MMF ITT-Gruppe im Vergleich zur TAC-MMF ITT-Gruppe eine signifikant deutlichere intimale Proliferation von  $1,89 \pm 1,85$  qmm in der IVUS-Basisuntersuchung auf  $3,86 \pm 3,05$  qmm im IVUS nach einem Jahr (Differenz von  $1,96 \pm 0,84$  qmm) versus  $1,61 \pm 1,5$  qmm in der IVUS-Basisuntersuchung auf  $2,57 \pm 2,5$  qmm im IVUS nach einem Jahr (Differenz von  $0,96 \pm 2,06$  qmm,  $p=0,03$ )<sup>15-16</sup>. Interessant wäre eine direkte Korrelation zwischen dem Absolutwert der Intimadifferenz jeden Studienteilnehmers mit der individuellen Freiheit von CAV. Diese Daten standen für die Zehn-Jahres-Untersuchung nicht zur Verfügung. Es gab keine direkte Korrelation zwischen einem als pathologisch bewerteten Befund einer frühen IVUS-Untersuchung mit einer angiographisch diagnostizierten CAV im Langzeitverlauf. Dazu ist zu vermerken, dass die IVUS-Untersuchung nur das linke Koronarsystem darstellte. Bei 20 Patienten der Studienkohorte fand sich neben einer angiographischen Läsion im linken Koronarsystem eine Mitbeteiligung der RCA. Bei zwei Patienten zeigt sich eine ausschließliche Manifestation der CAV in der RCA. Fünf Patienten der Subpopulation, von denen IVUS-Befunde bei der Ein-Jahres- und/oder Zwei-Jahresuntersuchung vorlagen, mussten nach dem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren aufgrund der angiographischen Diagnostik in die mittlere oder schwere Kategorie ISHLT CAV<sub>2</sub> oder CAV<sub>3</sub> eingeteilt werden. Von diesen fünf Patienten wiesen nur zwei Patienten einen pathologischen Befund in der frühen IVUS-Untersuchung auf. Dahingegen zeigte sich bei vier Patienten ein pathologischer früher IVUS-Befund von den sieben Patienten der IVUS-Subpopulation, bei denen im Gesamtstudienverlauf angiographisch nie eine Läsion nachgewiesen werden konnte (ISHLT CAV<sub>0</sub>). In der Literatur gilt der IVUS als Prognosefaktor bezüglich einer späteren Entwicklung einer angiographisch diagnostizierbaren CAV<sup>69</sup>. In dieser kleinen Studienkohorte ließ sich dieses Erkenntnis nicht bestätigen. Allerdings war die vorliegende Studie nicht dazu angelegt und aufgrund der kleinen Fallzahl und der Beschränkung der Untersuchung auf das linke Koronarsystem nicht dazu geeignet, eine Aussage hinsichtlich der IVUS-Untersuchung als Prognose- oder gar Alternativuntersuchung zur Koronarangiographie zu formulieren.

### **5.5.2 Operative und interventionelle Maßnahmen aufgrund einer Transplantatvaskulopathie**

Zeigt sich bei Herztransplantatempfängern eine CAV neben der diffusen Beteiligung der Koronargefäße mit hochgradigen Stenosen, so hat sich die perkutane transluminare Intervention vor allem seit Möglichkeit der Stentimplantation als eine sichere und effektive Therapie trotz hoher Restenoseraten durchgesetzt<sup>70-71</sup>. Bei hochgradigen Befunden kann eine operative Myokardrevaskularisation mittels koronarer Bypassoperation erwogen werden<sup>72</sup>. Aufgrund der kleinen Subpopulation, bei der eine operative bzw. interventionelle Therapie aufgrund einer CAV im Studienverlauf notwendig war, ist keine statistische Aussage innerhalb der Studienkohorte möglich, welche die beiden Interventionsgruppen vergleicht.

### **5.5.3 Einfluss von Abstoßungsreaktionen auf eine Transplantatvaskulopathie**

Als wichtiger Faktor in der Entwicklung einer CAV wird die AR gesehen<sup>73</sup>. Vergleicht man über die Gesamtkohorte ohne Unterscheidung der randomisierten Immunsuppression die Freiheit von CAV in Abhängigkeit von definierter Abstoßung, so findet sich wie in der Abb. 10 aufgezeigt zwar eine Tendenz nicht jedoch eine statistische Signifikanz, dass Patienten ohne AR eine höhere Freiheit von CAV besitzen gegenüber denen mit AR-Diagnose (nach fünf Jahren 61,5% vs. 56,3%, log-rank 1,3 und  $p=0,257$ , nach zehn Jahren 39,1% vs. 18,2%, log-rank 3,3 und  $p=0,069$ ). Betrachtet man nur das erste Jahr, so werden kein Fall von CAV in der AR negativen und vier Fälle von CAV in der Gruppe der AR positiven Patienten diagnostiziert, was zu einer Signifikanz von  $p=0,047$  bei einem log-rank von 3,9 führt. Jedoch muss diesbezüglich diskutiert werden, dass in dieser Phase am häufigsten akute AR auftraten, die die Patienten zu einem Krankenhausaufenthalt zwangen. In diesem Zusammenhang wurde eine forcierte Diagnostik betrieben, so dass es wahrscheinlich ist, dass die CAV in der Gruppe der AR positiven Patienten vorzeitig diagnostiziert werden konnte. Zumindest ist hier kein direkter Vergleich möglich, da die Untersuchungen nicht im gleichen Zeitintervall stattgefunden haben.



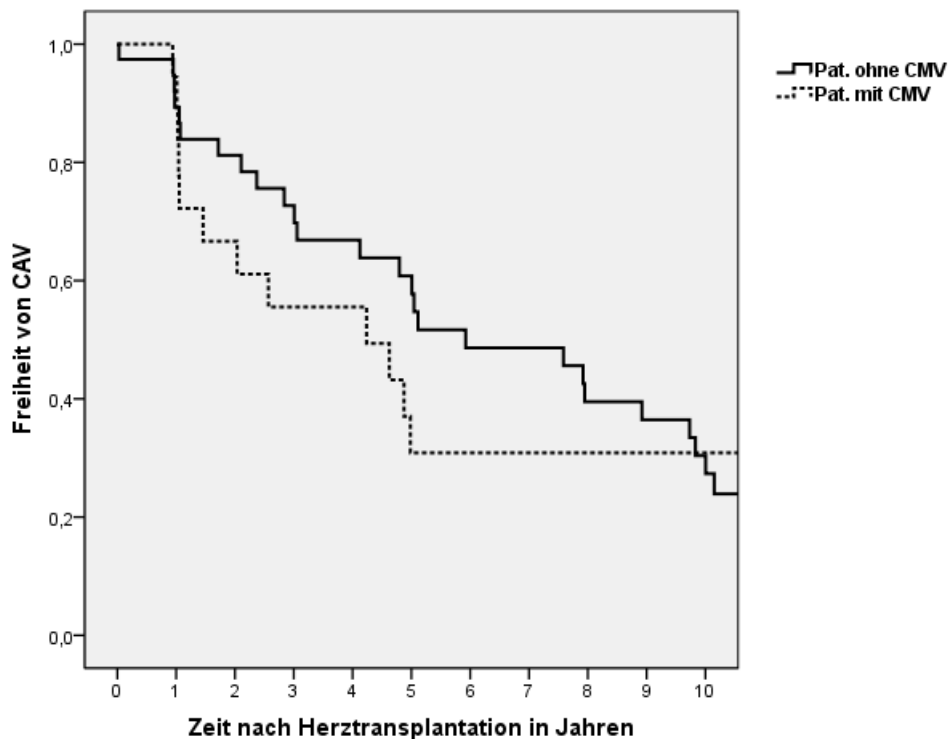
**Abb. 10: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen Empfängern mit und ohne AR bezüglich der Freiheit von CAV unabhängig von den ITT-Gruppen (log-rank 3,3 und  $p=0,069$ )**

In dieser Arbeit wurde nur die Freiheit von Abstoßung (*onset*) erfasst, nicht die Dauer der einzelnen Abstoßungsepisode und nicht die Häufigkeit wiederholender Abstoßung. Die Dauer und Anzahl der Abstoßungsepisoden wurden jedoch als Risiko für die Ausbildung einer CAV beschrieben<sup>74-75</sup>. Ausserdem wurde in der vorliegenden Studie ein ISHLT Grad 2 (2R) bzw. ein Grad 1B (1R) plus klinischem Hinweis auf Abstoßung, welches eine Prednisolontherapie implizierte, als Abstoßungsreaktion erfasst. Nicht ausdrücklich erfasst wurden höhere Grade. Stoica et al. zeigten, dass milde und nicht behandlungsdürftige Abstoßungen nicht mit der Ausbildung einer CAV assoziiert waren; erst moderate und schwere Abstoßungen führten zu einem kumulativen Einfluss auf die Entwicklung einer CAV<sup>73</sup>.

#### **5.5.4 Einfluss einer Zytomegalie-Virämie auf eine Transplantatvaskulopathie**

Potena et al.<sup>76</sup> demonstrierten in einer Studie, dass eine prolongierte antivirale Therapie und somit das Unterdrücken der CMV Viruslast eine Reduktion von akuten AR und CAV zur Folge hatte. Im Vergleich der Interventionsgruppen der vorliegenden Studie fand sich kein Unterschied hinsichtlich des präoperativen CMV-Status und der postoperativ durchgeführten

CMV-Prophylaxe. Betrachtet man die Freiheit von CAV über die Gesamtkohorte ohne Unterscheidung der randomisierten Immunsuppression in Abhängigkeit von CMV-Nachweis nach der Herztransplantation, kann über den Studienverlauf von zehn Jahren - wie in der Abb. 11 dargestellt - keine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen bei jeweils 29,4% (log-rank 0,6 und  $p=0,433$ ) nachgewiesen werden.



**Abb. 11: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen Empfängern mit und ohne CMV-Nachweis bezüglich der Freiheit von CAV unabhängig von den ITT-Gruppen (log-rank 0,6 und  $p=0,433$ )**

Für die Pathogenese einer CAV ist eine multifaktorielle Pathogenese beschrieben<sup>57, 74</sup>. Die CMV-Infektion bzw. der Nachweis des Herpesvirus findet sich gerade in der frühen Phase der Immunsuppression nach Herztransplantation aufgrund der erhöht notwendigen Medikamentenspiegel<sup>77</sup>. Auch in der vorliegenden Studie ergab sich der CMV-Erstnachweis ausnahmslos innerhalb des ersten Jahres. Analysiert man daher die frühe Entwicklung einer CAV innerhalb der ersten fünf Jahre in Abhängigkeit von postoperativem CMV-Nachweis, so findet sich gleichwohl eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit der Freiheit von CAV bei Patienten ohne CMV-Nachweis mit 62,5% gegenüber Patienten mit CMV-Nachweis mit 29,4% (log-rank 4,9 und  $p=0,026$ ). Es zeigte sich auch, dass Patienten mit positivem CMV-Nachweis, falls sie eine CAV entwickelten, diese innerhalb der ersten fünf Jahre entwickelten.

Zwischen dem fünften und zehnten Jahr erfolgte in dieser Gruppe keine weitere Neumanifestation einer CAV.

Bei den fünf Patienten der Studienkohorte, bei denen aufgrund einer schweren CMV-Infektion eine stationäre Behandlung notwendig war, konnte nach ISHLT bei drei dieser Patienten ein Grad CAV<sub>2</sub> und bei einem Patient ein Grad CAV<sub>3</sub> nachgewiesen werden. Nur ein Patient zeigte keinen Nachweis einer CAV. Dieses Ergebnis könnte ebenfalls die Theorie unterstreichen, dass eine CMV-Infektion die Entstehung einer CAV begünstigen könnte. Aufgrund der kleinen Studienkohorte und entsprechend wenigen schweren CMV-Infektionen ist keine statistisch gestützte Aussage möglich. Ein Nachteil der vorliegenden Untersuchung besteht darin, dass nur eruiert wurde, ob und bei positiven CMV Nachweis wann dieser erfolgte (*onset*), während Häufigkeit und Dauer eines CMV Nachweises bzw. einer Infektion nicht erfaßt wurden.

## **5.6 Dosierung von Mycophenolat Mofetil und Mycophenolsäure-Plasmalevel**

Wie in mehreren Publikationen beschrieben<sup>78-80</sup>, fand sich bereits bei der Auswertung der Zwei-Jahresdaten, dass mit CsA behandelte Patienten eine signifikant höhere Dosis an MMF benötigten, damit ein vergleichbarer MPA-Plasmaspiegel erreicht werden konnte<sup>15-16</sup>. Dieser Effekt konnte auch im Langzeitverlauf der Studie noch zehn Jahre nach Herztransplantation nachgewiesen werden. Es zeigte sich aber, dass die MMF-Dosis im Vergleich zum ersten Darreichungsjahr in der TAC-MMF ITT-Gruppe signifikant reduziert werden konnte ( $p=0,021$ ), während die Dosisreduktion in der CsA-MMF ITT-Gruppe nicht statistisch signifikant erfolgen konnte ( $p=0,375$ ), um den anvisierten vergleichbaren MPA-Plasmaspiegel zu erreichen. Wie bereits zuvor diskutiert<sup>15</sup>, sollte idealerweise ein Monitoring der MMF Therapie durch Erfassen der MPA AUG erfolgen<sup>81</sup>. Aufgrund der mangelnden Umsetzbarkeit einer Messung der MPA AUG in der klinischen Routine erfolgte in dieser Studie eine MPA-Talspiegelmessung. Diese zeigte jedoch in anderen Untersuchungen am Klinikum der Universität München eine unzureichende Korrelation zur MPA AUG<sup>82</sup>.

## **5.7 Nierenfunktion**

Die Therapie mit CNI ist assoziiert mit signifikanter Nephrotoxizität bis hin zu akutem und/oder chronischem Nierenschaden<sup>46, 83-84</sup>. Da es sich bei dieser Arbeit um eine ITT-Analyse handelt, könnte der signifikant häufigere Wechsel der Immunsuppression zu einem Nicht-CNI im Falle der CsA-MMF ITT-Gruppe zu Verfälschung der Serum-Kreatininwerte führen. Betrachtet man isoliert zum Zeitpunkt des Zehn-Jahres Follow-up die Serum-

Kreatininwerte bei den Patienten, die von Beginn an die randomisierte Studienmedikation erhielten, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von TAC-MMF. Der mittlere Serum-Kreatininspiegel lag zehn Jahre nach der Herztransplantation bei TAC-MMF behandelten Patienten bei  $1,3 \pm 0,6$  mg/dL und bei CsA-MMF behandelten Patienten bei  $1,9 \pm 0,6$  mg/dL ( $p=0,013$ ). Dies unterstreicht das Ergebnis des Fünf-Jahres Follow-ups, das im Rahmen der ITT-Analyse einen signifikanten Unterschied mit Benefit der Immunsuppression bestehend aus TAC und MMF bezüglich der Nierenfunktion zeigte. Ein Nachteil dieser Studie besteht darin, dass als Nierenparameter lediglich der Kreatininwert erfasst wurde. Die Kreatinin-Clearance, die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und der Harnstoffwert flossen nicht in die Langzeit-Beobachtung mit ein.

## **5.8 Glucoseintoleranz**

Es war möglich, über die Gesamtstudienkohorte den von der Deutschen Diabetes Gesellschaft sowie im Einklang mit der *European Diabetes Policy Group (Desktop Guide to Type2 Diabetes mellitus)* und den globalen IDF-Guidelines basierend auf einschlägigen Studien<sup>85-86</sup> empfohlenen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von  $< 6,5\%$  zu erreichen. CNi können über eine Reduktion der Insulinproduktion und einen direkten toxischen Effekt auf die Beta-Zellen des Pankreas einen Posttransplantations-Diabetes mellitus (PTDM) induzieren<sup>87</sup>. Obwohl es in der Literatur Hinweise darauf gibt, dass die Therapie mit TAC mit einer höheren Inzidenz von Diabetes mellitus im Vergleich mit CsA assoziiert ist<sup>22, 64, 88-89</sup>, fand sich in der dieser Arbeit zugrundeliegenden kleinen Kohorte kein signifikanter Unterschied zwischen den ITT-Gruppen bezüglich des Nüchtern-Blutzuckers, HbA<sub>1c</sub>-Wertes und der Wahrscheinlichkeit einer antidiabetischen Therapie.

## **5.9 Onkologische Erkrankungen**

Dem ISHLT Register 2008 ist zu entnehmen, dass die Prävalenz einer onkologischen Erkrankung fünf bzw. zehn Jahre nach Herztransplantation bei erwachsenen Empfängern 15% bzw. 32% sei<sup>90</sup>. Innerhalb der Studienkohorte dieser Arbeit entwickelten 16 Patienten (27%) im Verlauf der zehn Jahre nach Herztransplantation eine onkologische Erkrankung ohne einen statistischen Unterschied beider Interventionsgruppen. Bei jeweils 50% der betroffenen Studienteilnehmer beider Interventionsgruppen lag eine Neoplasie der Haut vor, was sich mit den Ergebnissen der Literatur deckt<sup>91</sup>.

## 6 Schlussfolgerungen

Einige Transplantationszentren, wie auch das Klinikum der Universität München, bevorzugen nach Herztransplantation TAC als *First-Line*-CNI, vor allem bei Patienten, die ein hohes Risiko für Abstoßungsreaktionen haben<sup>92-95</sup>. Waren es im Jahr 2000 noch 23% der Patienten, die TAC erhielten, so ist der Gebrauch im Jahr 2009 auf 73% angestiegen; im Umkehrschluss hat sich die Verwendung von CsA auf 20% reduziert<sup>18</sup>. Während im Bereich der Nierentransplantation die *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) *Work Group* in Ihrer 2009 veröffentlichten *clinical practice guideline* TAC als initiales *First-Line*-CNI empfehlen<sup>96</sup>, gibt die ISHLT in der aktuellsten Leitlinie zu Immunsuppression und Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation (2010) keine eindeutige Präferenz hinsichtlich CsA und TAC als primäre Immunsuppression; diese solle aus einem CNI bestehen. Zwar würden die Ergebnisse randomisierter Studien andeuten, dass TAC-basierte Regime nach Herztransplantation assoziiert sein könnten mit weniger AR aber nicht mit einem verbesserten Überleben im Vergleich zu CsA-basierten Regimen; weiter heißt es hier, dass die Nebenwirkungen der Immunsuppressiva, wie sie in randomisierten Studien beobachtet wurden, die Notwendigkeit einer Individualisierung der Immunsuppression in Abhängigkeit von Eigenschaften und Risiken des individuellen Herztransplantations-Empfängers unterstreichen würden<sup>42</sup>. Ebenso findet sich in der aktuellsten ISHLT Leitlinie zur Langzeitbehandlung nach Herztransplantation (2010) die Aussage, dass es keine Evidenz gebe, dass CsA- und TAC-basierte Therapien assoziiert wären mit unterschiedlichen CAV-Raten<sup>45</sup>. Als Grundlage für die Beurteilung des Unterschiedes zwischen CsA und TAC hinsichtlich Abstoßung und Überleben werden in der ISHLT Leitlinie<sup>42</sup> neun randomisierte klinische Studien analysiert<sup>13, 21-22, 26-27, 97-100</sup>; diese Studien weisen in sechs Fällen eine Follow-up-Zeit von einem Jahr und in jeweils einem Fall von eineinhalb, zwei und drei Jahren auf. Die Aussage, dass keine Evidenz bezüglich einer unterschiedlichen CAV-Rate zwischen CsA und TAC bestünde, wird nicht weiter anhand von Studien ausgewiesen<sup>45</sup>. Zum Zeitpunkt dieser Leitlinien-Erstellung existierten noch keine randomisierten Studien, die eine CAV anhand der neuen ISHLT Nomenklatur auswerteten, da diese Nomenklatur etwa zur gleichen Zeit im Rahmen einer ISHLT Konsenserklärung veröffentlicht wurde<sup>35</sup>. Die vorliegende Arbeit verkörpert die erste Veröffentlichung einer prospektiv, randomisierten Studie zum Vergleich der Immunsuppression nach Herztransplantation mit TAC vs. CsA in Kombination mit MMF, die Zehn-Jahresdaten unter Berücksichtigung der aktuellen ISHLT Nomenklatur für CAV<sup>35</sup> präsentiert. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil bezüglich der Freiheit von AR in der TAC-MMF ITT-Gruppe im Vergleich zur CsA-MMF ITT-Gruppe. Entgegen der

bisherigen Literatur konnte eine signifikant höhere Freiheit einer CAV in der ITT-Gruppe, die für TAC-MMF randomisiert wurde, beobachtet werden. Dieser Vorteil der TAC-basierten Therapie zeigte sich fünf Jahre nach der Herztransplantation mit einer Tendenz und erst nach einer Langzeit-Beobachtung von zehn Jahren als statistisch signifikant. Die Vorteile der TAC-basierten Immunsuppression, wie sie bereits zum Zeitpunkt des Zwei-Jahres Follow-up<sup>15-16</sup> beschrieben wurden, lassen sich im Langzeitverlauf bestätigen, wirken sich jedoch nicht auf das Langzeitüberleben aus.



## 7 Literaturverzeichnis

1. Calne RY, White DJ, Thiru S, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*. Dec 23-30 1978;2(8104-5):1323-1327.
2. Meiser BM, von Scheidt W, Weis M, et al. [Heart transplantation--state of the art today]. *Herz*. Oct 1997;22(5):237-252.
3. Ochiai T, Nakajima K, Nagata M, et al. Effect of a new immunosuppressive agent, FK 506, on heterotopic cardiac allotransplantation in the rat. *Transplant Proc*. Feb 1987;19(1 Pt 2):1284-1286.
4. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)*. Sep 1987;40(9):1249-1255.
5. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)*. Sep 1987;40(9):1256-1265.
6. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet*. Oct 28 1989;2(8670):1000-1004.
7. Todo S, Fung JJ, Demetris AJ, Jain A, Venkataramanan R, Starzl TE. Early trials with FK 506 as primary treatment in liver transplantation. *Transplant Proc*. Feb 1990;22(1):13-16.
8. Starzl TE, Fung J, Jordan M, et al. Kidney transplantation under FK 506. *JAMA*. Jul 4 1990;264(1):63-67.
9. Armitage JM, Kormos RL, Fung J, et al. Preliminary experience with FK506 in thoracic transplantation. *Transplantation*. Jul 1991;52(1):164-167.
10. Armitage JM, Kormos RL, Fung J, Starzl TE. The clinical trial of FK 506 as primary and rescue immunosuppression in adult cardiac transplantation. *Transplant Proc*. Dec 1991;23(6):3054-3057.
11. Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A, et al. Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection. *J Heart Lung Transplant*. Aug 1998;17(8):782-788.
12. Fulton B, Markham A. Mycophenolate mofetil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs*. Feb 1996;51(2):278-298.

13. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation*. Aug 27 1998;66(4):507-515.
14. Kofler S, Bigdeli AK, Kaczmarek I, et al. Long-term outcomes after 1000 heart transplantations in six different eras of innovation in a single center. *Transpl Int*. Dec 2009;22(12):1140-1150.
15. Meiser BM, Groetzner J, Kaczmarek I, et al. Tacrolimus or cyclosporine: which is the better partner for mycophenolate mofetil in heart transplant recipients? *Transplantation*. Aug 27 2004;78(4):591-598.
16. Jung S. Tacrolimus oder Ciclosporin A - Welches Immunsuppressivum ist der bessere Partner für Mycophenolat Mofetil in der Behandlung nach Herztransplantation? *Dissertation*. 2009.
17. Kobashigawa JA, Patel J, Furukawa H, et al. Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs microemulsion cyclosporine in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. Apr 2006;25(4):434-439.
18. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report--2011. *J Heart Lung Transplant*. Oct 2011;30(10):1078-1094.
19. Sanchez-Lazaro IJ, Almenar L, Martinez-Dolz L, et al. A prospective randomized study comparing cyclosporine versus tacrolimus combined with daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids in heart transplantation. *Clin Transplant*. Jul 2011;25(4):606-613.
20. Wang SS, Chou NK, Chi NH, et al. Heart transplantation under cyclosporine or tacrolimus combined with mycophenolate mofetil or everolimus. *Transplant Proc*. Oct 2008;40(8):2607-2608.
21. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant*. Jun 2006;6(6):1377-1386.
22. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients--a large European trial. *Am J Transplant*. Jun 2006;6(6):1387-1397.
23. Pollock-Barziv SM, Dipchand AI, McCrindle BW, Nalli N, West LJ. Randomized clinical trial of tacrolimus- vs cyclosporine-based immunosuppression in pediatric

- heart transplantation: preliminary results at 15-month follow-up. *J Heart Lung Transplant*. Feb 2005;24(2):190-194.
24. Wang CH, Ko WJ, Chou NK, Wang SS. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine microemulsion in primary cardiac transplant recipients: 6-month results in Taiwan. *Transplant Proc*. Oct 2004;36(8):2384-2385.
  25. Mehra MR, Uber PA, Scott RL, Park MH. Ethnic disparity in clinical outcome after heart transplantation is abrogated using tacrolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression. *Transplantation*. Dec 15 2002;74(11):1568-1573.
  26. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant*. Apr 1999;18(4):336-345.
  27. Reichart B, Meiser B, Vigano M, et al. European Multicenter Tacrolimus (FK506) Heart Pilot Study: one-year results--European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group. *J Heart Lung Transplant*. Aug 1998;17(8):775-781.
  28. 59th WMA General Assembly: WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects Seoul, October 2008.
  29. Taylor DO, Barr ML, Meiser BM, Pham SM, Mentzer RM, Gass AL. Suggested guidelines for the use of tacrolimus in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. Jul 2001;20(7):734-738.
  30. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation*. Jan 7 2003;107(1):93-97.
  31. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation*. Sep 2 1997;96(5):1398-1402.
  32. Jaeger BR, Meiser B, Nagel D, et al. Aggressive lowering of fibrinogen and cholesterol in the prevention of graft vessel disease after heart transplantation. *Circulation*. Nov 4 1997;96(9 Suppl):II-154-158.
  33. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant*. Nov-Dec 1990;9(6):587-593.

34. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. Nov 2005;24(11):1710-1720.
35. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant*. Jul 2010;29(7):717-727.
36. Eurotransplant. [www.eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org). Zugriff am 01.05.2012.
37. Groetzner J, Kaczmarek I, Meiser B, et al. The new German allocation system for donated thoracic organs causes longer ischemia and increased costs. *Thorac Cardiovasc Surg*. Dec 2002;50(6):376-379.
38. Bennett LE, Keck BM, Hertz MI, Trulock EP, Taylor DO. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT international registry for thoracic organ transplantation. *Clin Transpl*. 2001:25-40.
39. Khush KK, Kubo JT, Desai M. Influence of donor and recipient sex mismatch on heart transplant outcomes: Analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant*. Mar 12 2012.
40. Smits JM, Vanhaecke J, Haverich A, et al. Three-year survival rates for all consecutive heart-only and lung-only transplants performed in Eurotransplant, 1997-1999. *Clin Transpl*. 2003:89-100.
41. McAlister VC, Badovinac K. Transplantation in Canada: report of the Canadian Organ Replacement Register. *Transplant Proc*. Nov 2003;35(7):2428-2430.
42. The International society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients, Task Force 2: Immonosuppression and Rejection. Nov 2010.
43. van Gelder T, Balk AH, Zietse R, Hesse C, Mochtar B, Weimer W. Survival of heart transplant recipients with cyclosporine-induced renal insufficiency. *Transplant Proc*. Jun 1998;30(4):1122-1123.
44. Lindenfeld J, Page RL, 2nd, Zolty R, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: Part III: common medical problems. *Circulation*. Jan 4 2005;111(1):113-117.
45. The International society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients, Task Force 3: Long-term Care of Heart Transplant Recipients. Aug 2010.

46. Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant*. Jan-Feb 2008;22(1):1-15.
47. Hohage H, Welling U, Zeh M, Gerhardt U, Suwelack B. Switching immunosuppression from cyclosporine to tacrolimus improves long-term kidney function: a 6-year study. *Transplant Proc*. May 2005;37(4):1898-1899.
48. Colvin-Adams M, Agnihotri A. Cardiac allograft vasculopathy: current knowledge and future direction. *Clin Transplant*. Mar-Apr 2011;25(2):175-184.
49. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report-2009. *J Heart Lung Transplant*. Oct 2009;28(10):1007-1022.
50. Rahmani M, Cruz RP, Granville DJ, McManus BM. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis. *Circ Res*. Oct 13 2006;99(8):801-815.
51. Billingham ME. Histopathology of graft coronary disease. *J Heart Lung Transplant*. May-Jun 1992;11(3 Pt 2):S38-44.
52. Valentine HA. Cardiac allograft vasculopathy: central role of endothelial injury leading to transplant "atheroma". *Transplantation*. Sep 27 2003;76(6):891-899.
53. Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. *Circulation*. Dec 18 2001;104(25):3091-3096.
54. Koskinen PK, Kallio EA, Tikkanen JM, Sihvola RK, Hayry PJ, Lemstrom KB. Cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy. *Transpl Infect Dis*. Jun 1999;1(2):115-126.
55. Aranda JM, Jr., Hill J. Cardiac transplant vasculopathy. *Chest*. Dec 2000;118(6):1792-1800.
56. Ardehali A, Laks H, Drinkwater DC, Ziv E, Drake TA. Vascular cell adhesion molecule-1 is induced on vascular endothelia and medial smooth muscle cells in experimental cardiac allograft vasculopathy. *Circulation*. Aug 1 1995;92(3):450-456.
57. Sanchez-Gomez JM, Martinez-Dolz L, Sanchez-Lazaro I, et al. Influence of metabolic syndrome on development of cardiac allograft vasculopathy in the transplanted heart. *Transplantation*. Jan 15 2012;93(1):106-111.
58. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA*. Jun 23-30 1989;261(24):3561-3566.

59. Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant*. May 2004;23(5 Suppl):S187-193.
60. Jeanmart H, Malo O, Carrier M, Nickner C, Desjardins N, Perrault LP. Comparative study of cyclosporine and tacrolimus vs newer immunosuppressants mycophenolate mofetil and rapamycin on coronary endothelial function. *J Heart Lung Transplant*. Sep 2002;21(9):990-998.
61. Ovuworie CA, Fox ER, Chow CM, et al. Vascular endothelial function in cyclosporine and tacrolimus treated renal transplant recipients. *Transplantation*. Oct 27 2001;72(8):1385-1388.
62. Petrakopoulou P, Anthopoulou L, Muscholl M, et al. Coronary endothelial vasomotor function and vascular remodeling in heart transplant recipients randomized for tacrolimus or cyclosporine immunosuppression. *J Am Coll Cardiol*. Apr 18 2006;47(8):1622-1629.
63. Penninga L, Moller CH, Gustafsson F, Steinbruchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol*. Dec 2010;66(12):1177-1187.
64. Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, Hetzer R. Tacrolimus versus cyclosporine microemulsion for heart transplant recipients: a meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. Jan 2009;28(1):58-66.
65. Klauss V, Konig A, Spes C, et al. Cyclosporine versus tacrolimus (FK 506) for prevention of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Cardiol*. Jan 15 2000;85(2):266-269.
66. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. Cardiac Transplant Research Database. *J Heart Lung Transplant*. Aug 1998;17(8):744-753.
67. Reichenspurner H. Overview of tacrolimus-based immunosuppression after heart or lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. Feb 2005;24(2):119-130.
68. Kaczmarek I, Ertl B, Schmauss D, et al. Preventing cardiac allograft vasculopathy: long-term beneficial effects of mycophenolate mofetil. *J Heart Lung Transplant*. May 2006;25(5):550-556.

69. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, et al. Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Circulation*. Dec 15 1995;92(12):3445-3452.
70. Tanaka K, Li H, Curran PJ, et al. Usefulness and safety of percutaneous coronary interventions for cardiac transplant vasculopathy. *Am J Cardiol*. Apr 15 2006;97(8):1192-1197.
71. Simpson L, Lee EK, Hott BJ, Vega DJ, Book WM. Long-term results of angioplasty vs stenting in cardiac transplant recipients with allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. Sep 2005;24(9):1211-1217.
72. Coskun KO, Coskun ST, El Arousy M, et al. Cardiac surgery after heart transplantation: coronary artery bypass grafting and heart valve replacement. *Heart Surg Forum*. 2007;10(2):E110-114.
73. Stoica SC, Cafferty F, Pauriah M, et al. The cumulative effect of acute rejection on development of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. Apr 2006;25(4):420-425.
74. Vassalli G, Gallino A, Weis M, et al. Alloimmunity and nonimmunologic risk factors in cardiac allograft vasculopathy. *Eur Heart J*. Jul 2003;24(13):1180-1188.
75. Uretsky BF, Murali S, Reddy PS, et al. Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation*. Oct 1987;76(4):827-834.
76. Potena L, Holweg CT, Chin C, et al. Acute rejection and cardiac allograft vascular disease is reduced by suppression of subclinical cytomegalovirus infection. *Transplantation*. Aug 15 2006;82(3):398-405.
77. Falagas ME, Snyderman DR. Recurrent cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. *Transplant Proc*. Oct 1995;27(5 Suppl 1):34-37.
78. Zucker K, Rosen A, Tsaroucha A, et al. Unexpected augmentation of mycophenolic acid pharmacokinetics in renal transplant patients receiving tacrolimus and mycophenolate mofetil in combination therapy, and analogous in vitro findings. *Transpl Immunol*. Sep 1997;5(3):225-232.
79. Smak Gregoor PJ, van Gelder T, Hesse CJ, van der Mast BJ, van Besouw NM, Weimar W. Mycophenolic acid plasma concentrations in kidney allograft recipients with or without cyclosporin: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant*. Mar 1999;14(3):706-708.

80. Kuypers DR, Ekberg H, Grinyo J, et al. Mycophenolic acid exposure after administration of mycophenolate mofetil in the presence and absence of cyclosporin in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(5):329-341.
81. Shaw LM, Korecka M, DeNofrio D, Brayman KL. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and outcome investigations as the basis for mycophenolic acid therapeutic drug monitoring in renal and heart transplant patients. *Clin Biochem.* Feb 2001;34(1):17-22.
82. Kaczmarek I, Bigdeli AK, Vogeser M, et al. Defining algorithms for efficient therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Ther Drug Monit.* Aug 2008;30(4):419-427.
83. Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, Andoh T, Barry JM. Chronic cyclosporine nephropathy: the Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int.* Oct 1996;50(4):1089-1100.
84. Bennett WM. Insights into chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Int J Clin Pharmacol Ther.* Nov 1996;34(11):515-519.
85. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* Jun 12 2008;358(24):2545-2559.
86. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* Jun 12 2008;358(24):2560-2572.
87. Penforis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab.* Dec 2006;32(5 Pt 2):539-546.
88. Keogh A. Calcineurin inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* May 2004;23(5 Suppl):S202-206.
89. Marchetti P. New-onset diabetes after transplantation. *J Heart Lung Transplant.* May 2004;23(5 Suppl):S194-201.
90. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report--2008. *J Heart Lung Transplant.* Sep 2008;27(9):943-956.
91. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpon L, Vazquez de Prada JA, et al. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant.* May 2008;8(5):1031-1039.
92. Tepperman E, Ramzy D, Prodger J, et al. Surgical biology for the clinician: vascular effects of immunosuppression. *Can J Surg.* Feb 2010;53(1):57-63.



93. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. *Circulation*. Dec 21 2004;110(25):3858-3865.
94. Groetzner J, Meiser BM, Schirmer J, et al. Tacrolimus or cyclosporine for immunosuppression after cardiac transplantation: which treatment reveals more side effects during long-term follow-up? *Transplant Proc*. Feb-Mar 2001;33(1-2):1461-1464.
95. Hohage H, Hillebrandt U, Welling U, et al. Cyclosporine and tacrolimus: influence on cardiovascular risk factors. *Transplant Proc*. Mar 2005;37(2):1036-1038.
96. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. Nov 2009;9 Suppl 3:S1-155.
97. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. Aug 28 2003;349(9):847-858.
98. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation*. Oct 26 2004;110(17):2694-2700.
99. Baran DA, Zucker MJ, Arroyo LH, et al. Randomized trial of tacrolimus monotherapy: tacrolimus in combination, tacrolimus alone compared (the TICTAC trial). *J Heart Lung Transplant*. Oct 2007;26(10):992-997.
100. Lehmkuhl H, Livi U, Arizon J, al. e. Results of a 12-month, multicenter, randomized trial of everolimus with reduced exposure cyclosporine versus mycophenolate mofetil and standard-exposure cyclosporine in de novo cardiac transplantation recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2008.

## **8.1 Tabellenverzeichnis**

**Tab. 1:** Prospektive, randomisierte Studien zum Vergleich der Immunsuppression mit CsA bzw. TAC nach Herztransplantation

**Tab. 2:** Ziel-Talspiegel für TAC, CsA und MPA während des Studienzeitraums

**Tab. 3:** Von der ISHLT empfohlene Nomenklatur für CAV aus Mehra et al.<sup>35</sup>

**Tab. 4:** Patientendemographie und Patientencharakteristik

**Tab. 5:** Vergleich der Medikamentenspiegel innerhalb der ITT-Gruppen bei Patienten mit und ohne AR

**Tab. 6:** Indikationsgrund und Zeitpunkt des Wechsels des randomisierten IS (TAC oder CsA) nach ITT-Gruppen

**Tab. 7:** Einteilung der Studienpatienten nach der höchsten Gradierung für eine CAV nach der ISHLT Nomenklatur (J Heart Lung Transplant 2010)

**Tab. 8:** CMV-Status und CMV Prophylaxe

**Tab. 9:** Mittlere Dosierung ( $\pm$ SD) der verabreichten Studienmedikation (TAC, CsA und MMF) und resultierende mittlere Medikamententalspiegel im Plasma ( $\pm$ SD) innerhalb von 3, 6, 12, 60 and 120 Monaten nach orthotoper Herztransplantation

**Tab. 10:** Mittlerer Serum-Kreatininspiegel ( $\pm$ SD)

**Tab. 11:** Mittlerer Serum-Spiegel ( $\pm$ SD) für Cholesterin, LDL und Triglyzeride fünf und zehn Jahre nach Herztransplantation

**Tab. 12:** Mittlere Leukozyten- und Thromozytenzahlen ( $\pm$ SD) im Blut fünf und zehn Jahre nach Herztransplantation

**Tab. 13:** Anzahl der Fälle mit Immunsuppression assoziierter Nebenwirkungen

## **8.2    Abbildungsverzeichnis**

**Abb. 1:** Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen den ITT-Gruppen bezüglich des Überlebens (log-rank 1,0 und  $p=0,308$ )

**Abb. 2:** Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen den ITT-Gruppen bezüglich der Freiheit von AR (log-rank 8,2 und  $p=0,004$ )

**Abb. 3:** Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen den ITT-Gruppen bezüglich der Freiheit von Wechsel der randomisierten immunsuppressiven Therapie (log-rank 4,8 und  $p=0,029$ )

**Abb. 4:** Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen den ITT-Gruppen bezüglich der Freiheit von CAV (log-rank 9,0 und  $p=0,003$ )

**Abb. 5:** Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne pathologischen Befund in der IVUS-Untersuchung bezüglich der Freiheit von CAV unabhängig von den ITT-Gruppen (log-rank 0,0 und  $p=0,865$ )

**Abb. 6:** Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne pathologischen Befund in der IVUS-Untersuchung bezüglich der Freiheit von CAV innerhalb der CsA-MMF ITT-Gruppe (log-rank 0,8 und  $p=0,370$ )

**Abb. 7:** Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen den ITT-Gruppen bezüglich der Freiheit von koronarer Stentimplantation (log-rank 0,2 und  $p=0,693$ )

**Abb. 8:** Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen den ITT-Gruppen bezüglich der Freiheit eines CMV Nachweis (log-rank 1,8 und  $p=0,186$ )

**Abb. 9:** Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen männlichen Empfängern mit männlichem und mit weiblichem Transplantat bezüglich des Überlebens unabhängig von den ITT-Gruppen (log-rank 0,1 und  $p=0,832$ )

**Abb. 10:** Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen Empfängern mit und ohne AR bezüglich der Freiheit von CAV unabhängig von den ITT-Gruppen (log-rank 3,3 und  $p=0,069$ )

**Abb. 11:** Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen Empfängern mit und ohne CMV-Nachweis bezüglich der Freiheit von CAV unabhängig von den ITT-Gruppen (log-rank 0,6 und  $p=0,433$ )

### 8.3 Curriculum vitae

**Sonja Güthoff, geb. Alms**

verheiratet, 2 Kinder

#### **Klinisch-Praktische Tätigkeit**

Seit 2010            Assistenzärztin  
*Herzchirurgische Klinik und Poliklinik, Universität München (LMU)*  
*Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hagl*

2010                Assistenzärztin  
*Klinik für Gefäßchirurgie, Technische Universität München*  
*Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Henning Eckstein*

Dezember 2009    Ärztliche Approbation  
*Universität München (LMU) / Regierung von Oberbayern*

#### **Forschungsbereiche**

Seit 2012            Zertifizierte Prüffärztin im Rahmen der Phase-III-Studie REPLACE  
(Randomized evaluation of fibrinogen versus placebo in complex  
cardiovascular surgery): a prospective, multinational, multicenter,  
randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study for the use  
of Fibrinogen Concentrate (Human) (FCH) in complex cardiovascular  
surgery

2011                Langzeit Follow-up einer klinischen Interventionsstudie:  
Thromboprophylaxe nach Fontan-Operation

Seit 2010            Langzeit Follow-up einer klinischen Interventionsstudie:  
Langzeitvergleich von Tacrolimus versus Cyclosporin A in Kombination  
mit Mycophenolat Mofetil nach Herztransplantation –  
10-Jahresergebnisse einer prospektiven randomisierten Interventionsstudie

- |           |  |
|-----------|--|
| Seit 2010 | Untersuchungen von Aortenerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analyse von 260 konsekutiven Patienten, die zwischen 2000 und 2010 aufgrund einer Typ A Aortendissektion operiert wurden</li> <li>▪ Analyse von 650 konsekutiven Patienten, die zwischen 2003 und 2011 aufgrund eines thorakalen Aortenaneurysmas operiert wurden</li> </ul> |
| Seit 2010 | Gender-spezifische Untersuchungen kardiovaskulärer Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Postpartale Kardiomyopathie</li> <li>▪ Aortenerkrankungen</li> </ul>   |

### **Sonstige Forschungstätigkeit**

- |           |  |
|-----------|--|
| 2005-2011 | Experimentelle und klinische Untersuchungen: Durchflusszytometrische Analyse CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen basierend auf dem 10-Jahres Follow-up einer großen randomisierten Interventions-Kohorte (GINI)<br><br><i>Comprehensive Pneumology Center, Ludwig-Maximilians Universität, Asklepios Klinik Gauting und Helmholtz Center München</i> |
| 1996-1999 | Experimentelle und klinische Untersuchungen / Forschungsstipendium (12.000 DM): Platelet-activating factor (PAF) ähnliche Bioaktivität in Modellen des oxidativen Stress, z.B. in herzchirurgischen Patienten, die unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden<br><br><i>Charité / Humboldt Universität zu Berlin</i>              |

### **Mitgliedschaften**

- |           |   |
|-----------|---|
| Seit 2011 | Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) |
| Seit 2011 | Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG)     |
| Seit 2012 | International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)     |

## Publikationen

Dissertationsthema angenommen zur Publikation im Fachjournal *Transplantation* Okt. 2012

**Guethoff S.**, Meiser B., Groetzner J., Eifert S., Grinninger C., Ueberfuhr P., Reichart B., Hagl C., Kaczmarek I., **Ten-Year Results of a Randomized Trial Comparing Tacrolimus Versus Cyclosporine A in Combination With Mycophenolate Mofetil After Heart Transplantation**

- |      |  |
|------|--|
| 2012 | Khaladj N., <b>Guethoff S.</b> , Pichlmaier M., Hagl C., Kanülierung der Aorta ascendens bei akuter Aortendissektion Stanford A, Z Herz- Thorax-Gefäßchir 2012, 26: 25-26.   |
| 2010 | <b>Güthoff S.</b> , Harrer P., Die wichtigsten Fälle Chirurgie, Urban & Fischer bei Elsevier, München 2010.  |
| 2009 | <b>Güthoff S.</b> , Saller T., Fälle wie im Hammerexamen – Chirurgie, Traumatologie, Orthopädie, mediscript, Urban & Fischer bei Elsevier, München 2009.   |
| 2008 | <b>Güthoff S.</b> , Rosenecker J., Anamneseerhebung, in: Pädiatrische Anamnese, Untersuchung und Diagnose, Rosenecker J., Schmidt H. (Hrsg.), Springer-Verlag, Heidelberg 2008: 3-15.  |
| 2000 | Frey B., Haupt R., <b>Alms S.</b> , Holzmann G., König T., Kern H., Kox W., Rüstow B. and Schlame M., Increase in fragmented phosphatidylcholine in blood plasma by oxidative stress, The Journal of Lipid Research, Vol. 41, 2000: 1145-1153. |

## 8.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Mentor und dem Betreuer dieser Dissertation, Herrn Privatdozent Dr. med. Ingo Kaczmarek, für seine unerschöpflichen wissenschaftlichen Ideen, die kompetente Einführung in die Herztransplantation und das Vertrauen, das er mir mit dem Vorschlag des Themas dieser Dissertation entgegen gebracht hat.

Den Initiatoren der, dieser Arbeit zugrunde liegenden prospektiven, randomisierten Studie, allen voran Herrn Professor Dr. med. Bruno M. Meiser, Herrn Privatdozent Dr. med. Jan Groetzner, Herrn Privatdozent Dr. med. Ingo Kaczmarek, Herrn Professor Dr. med. Peter Überfuhr und dem besonders geschätzten Herrn Professor Dr. med. Bruno Reichart, möchte ich für das gelungene Design der Studienkohorte und die Durchführung der initialen ersten zwei Jahre der Studie danken, die mir das Erheben der Langzeitergebnisse ermöglichten.

Herrn Professor Dr. med. Christian Hagl, Direktor der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München, möchte ich für seine tatkräftige Unterstützung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses danken.

Den Mitberichtserstattem, Herrn Privatdozent Dr. med. Heiko Methe und Herrn Professor Dr. med. Martin Fischereder, möchte ich für die Erstellung ihrer Gutachten danken.

Meinen Kolleginnen und Kollegen, hier auch den Pflegerinnen und Pflegern auf den Stationen und im OP sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Transplantationsambulanz, möchte ich für die kollegiale Zusammenarbeit und eine angenehme Arbeitsatmosphäre danken.

Von Herzen danke ich meinem Mann Professor Dr. Dr. Elmar Güthoff und unseren Töchtern Gianna und Enya für ihre alltägliche Unterstützung, den uneingeschränkten Rückhalt und die Akzeptanz, dass mein Beruf einen großen zeitlichen Verzicht für die Familie bedeutet.

Ganz besonders möchte ich meiner Mutter Ilona Alms danken, die mir stets zusammen mit meinem zu früh verstorbenen Vater Eckhard Alms tiefes Vertrauen, Unterstützung und Zuspruch gab.

München, im November 2012

Sonja Güthoff